

Mary Sophia Philip

IgG-Liquor-Serum-Quotient
und
Enzephalomyelitis Disseminata

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0074

Mary Sophia Philip

IgG-Liquor-Serum-Quotient
und
Enzephalomyelitis Disseminata

Aus der Neurologischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Prof. Dr. G. Paal

IgG-LIQUOR-SERUM-QUOTIENT
UND
ENZEPHALOMYELITIS DISSEMINATA

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mary Sophia Philip
aus
Neduvila/Indien

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. G. Paal

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. T. Brandt

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 06. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Enzephalomyelitis disseminata	1
1.2. Liquor-Serum-Quotient	11
1.3. Zusätzliche Untersuchungen	16
1.3.1 Visuell evozierte corticale Potentiale	16
1.3.2. Craniale Computertomographie	17
2. PROBLEMSTELLUNG	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1. Patientengut	21
3.2. Laboruntersuchungen	23
3.3. Visuell evozierte corticale Potentiale	24
3.4. Craniale Computertomographie	25
3.5. Biometrie	26
4. ERGEBNISSE	29
4.1. Liquor-Serum-Quotient	29
4.2. Liquor-Serum-Quotient und Alter	32
4.3. Liquor-Serum-Quotient und Geschlecht	36
4.4. Liquor-Serum-Quotient und Krankheitsverlauf	39

4.5.	Liquor-Serum-Quotient und Dauer der Erkrankung	41
4.6.	Liquor-Serum-Quotient und Zeitpunkt der Lumbalpunktion	44
4.7.	Liquor-Serum-Quotient und Liquorzellzahl	47
4.8.	Liquor-Serum-Quotient und Eiweiß- gehalt im Liquorpunktat	51
4.9.	Liquor-Serum-Quotient und visuell evozierte corticale Potentiale	53
4.10.	Liquor-Serum-Quotient und craniale Computertomographie	56
4.11.	Therapie	59
4.11.1.	Therapie mit Corticosteroiden	59
4.11.2.	Therapie mit Corticosteroiden und Azathioprin	61
5.	DISKUSSION	66
6.	ZUSAMMENFASSUNG	85
7.	LITERATURVERZEICHNIS	88

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

CCT	= Craniale Computertomographie
IgG	= Immunglobulin G
LSQ	= IgG-Liquor-Serum-Quotient
MS	= Multiple Sklerose
P	= Irrtumswahrscheinlichkeit
VECP	= Visuell evozierte corticale Potentiale
VK	= Variationskoeffizient

1. EINLEITUNG

1.1. Enzephalomyelitis disseminata

Die Enzephalomyelitis disseminata, auch als Multiple Sklerose, Morbus Charcot, Sclérose en plaques bezeichnet, ist eine der häufigsten demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems. Sie gehört zu den wenigen Krankheiten, die in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme sowohl hinsichtlich ihrer prozentualen Häufigkeit als auch in ihrer geographischen Verbreitung erfahren haben (BAY, 1975).

Ausgangspunkt der heutigen Multiplen Sklerose-Forschung waren pathologisch-anatomische Beobachtungen von CARSWELL (1838) in England und vor allem von CRUVEILHIER (1842) in Frankreich. Die erste klinische Beschreibung der Krankheit stammt von FRERICH aus dem Jahre 1849. CHARCOT befaßte sich eingehender mit der Erforschung dieses Krankheitsbildes und postulierte 1868 die nach ihm gennante Symptomentrias: Intentionstremor, Nystagmus und skandierende Sprache.

Bei der Multiplen Sklerose kommt es bekanntlich zu Demyelinisierungsherden, vor allem im Marklager, in der inneren Kapsel, weiter im Hirnstamm nahe der Seitenventrikel, zwischen Nucleus caudatus und dem corpus



callosum, ferner um den dritten und vierten Ventrikel und den Aquäduktus, selten auch in der grauen Substanz (STEINHÄUSL, 1980). Durch die unterschiedliche Lokalisation und Häufung einzelner Herde hat die Erkrankung im Deutschen Sprachgebiet den Namen "Multiple Sklerose" erhalten. Die französische Neurologie bezeichnet die Krankheit als "sclérose en plaques disséminées". Da das Wesen der Erkrankung nicht primär in einer Sklerosierung, sondern in einer entzündlichen Entmarkung besteht, wird heute vielfach die Bezeichnung "Enzephalomyelitis disseminata" vorgeschlagen.

Pathologisch-anatomisch ist diese Erkrankung gekennzeichnet durch eine elektiv herdförmige Entmarkung im Bereich des Zentralnervensystems. Schon vor über hundert Jahren hat CHARCOT herausgefunden, daß der Markscheidenuntergang ohne Zerstörung der Achsenzylinder ein typisches pathologisches Zeichen der Multiplen Sklerose darstellt. Dadurch unterscheidet sich ein Multiple Sklerose-Plaque von Narben anderer Genese, wie sie z.B. nach Schädelhirntraumen oder Gefäßprozessen beobachtet werden. Der Demyelinisierung schließt sich eine fibröse Gliawucherung an.

Histologische Untersuchungen zeigten die Bildung von Herden meist im Verlauf eines kleinen venösen Gefäßes (FOG, 1964). Diese im frischen Schub noch unscharf

begrenzten, graurötlichen Herde zeigen einen Mark-scheidenzerfall mit perivaskulärer, entzündlicher Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen, in deren Folge es zu einer gliösen Reaktion und zur Sklerosierung kommt (STEINHÄUSL, 1980).

Über die Pathogenese der Erkrankung besteht noch keine Klarheit. Es lag nahe, eine Virusinfektion anzunehmen. Man denkt z.B. an eine "Slow Virus"-Infektion des Zentralnervensystems. Eine Virusisolation aber gelang bisher nicht. Serologische Hinweise auf eine Virusätiologie der Multiplen Sklerose ergaben sich aus dem Nachweis von Masern- und Vakzina-Antikörpern im Serum und Liquor von Multiple Sklerose-Kranken, worauf erstmals KEMPE (1972), später HAIRE (1977) und NEU (1977), hingewiesen haben. Bei einer gemeinsamen Untersuchung beobachteten FRICK und GÖTZ (1975) in etwa 20% der Multiple Sklerose-Patienten und 10% der Kontrolle Masernantikörper im Liquor-punktat. Sie betrachteten die erhöhten Masernantikörpertiter als immunologische Begleitreaktion eines andersartigen infektiösen Prozesses.

Nach BAUER (1985) stehen am Anfang zwei Kausalfaktoren: ein exogenes Agens, wahrscheinlich eine Virusinfektion, und eine genetisch bedingte Veranlagung, deren Zusammen-treffen eine abnorme Immunreaktion und die Persistenz

des Virus im Zentralnervensystem herbeiführten.

Für die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose spricht der Nachweis von humoralen und zellulären Immunmechanismen. Das bei Multiple Sklerose-Kranken im Liquor vermehrt auftretende Immunglobulin G (IgG) wird im Zentralnervensystem gebildet; es läßt sich in den Infiltratzellen frischer Herde fluoreszenzmikroskopisch nachweisen (FRICK u. SCHEID-SEYDEL, 1958b; FRICK, 1969). Die Agar-Gel-Elektrophorese hat gezeigt, daß das IgG im Liquor von Multiple Sklerose-Patienten homogen ist. Das IgG weist eine abnorme Kappa-Lambda-Relation für leichte Ketten auf; es ist nach diesen Befunden oligoclonal (OLSSON, 1973). Aber die Funktion des intrathekal entstandenen IgG ist nach wie vor ungeklärt. BERG und KÄLLEN haben 1965 an der Gewebekultur eine glio- und myelotoxische Wirkung von mononukleären Blutzellen beschrieben, die später von HALPERN (1969) bestätigt wurde. Diese Ergebnisse weisen auf die zellgebundene Immunreaktion gegen Hirngewebe bei Multipler Sklerose hin.

Geomedizinische Untersuchungen zeigen, daß die Häufigkeit der Multiplen Sklerose mit der Entfernung vom Äquator ständig wächst (Abb. 1). Mit einer Prävalenzrate von 0,03 bis 0,06% (BAUER u. FIRNHABER, 1963; DEAN, 1975; KURTZKE et al., 1969) ist sie in den klimatisch

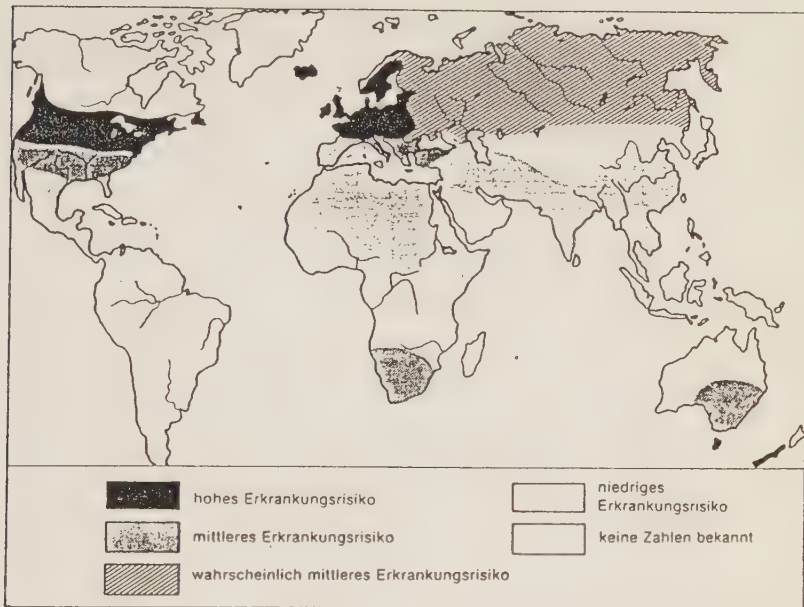


Abbildung 1: Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos an
Multipler Sklerose vom geographischen
Breitengrad (POSER et al., 1981)

gemäßigten Zonen eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder. Im Mittelmeerraum hingegen ist sie wesentlich seltener und in den tropischen Regionen Afrikas und Asiens zählt diese Erkrankung zu den Raritäten (ACHENSON, 1977). In der Bundesrepublik hat die Multiple Sklerose in den letzten Jahren zugenommen (GERFELD, 1967). Die Häufigkeit schwankt nach SCHALTENBRAND (1943) und GERFELD (1967) zwischen 25 und 50 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner.

Was die Symptomatologie betrifft, gibt es kein für die Multiple Sklerose spezifisches Krankheitszeichen. Nur die Kombination und zeitliche Entwicklung bzw. der Krankheitsverlauf führen zu bestimmten Mustern, die für das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose relativ charakteristisch sind. Die meisten Störungen treten im Verlauf mehrerer Tage auf.

Zu den häufigsten Initialsymptomen der Multiplen Sklerose zählen Monoparesen der unteren Extremitäten (POSER, 1981; SCHRADER, 1986), da die langen Pyramidenbahnfasern mehr als die kürzeren in Mitleidenchaft gezogen werden. Die Patienten klagen dabei meist über eine Schwäche in den Beinen nach längerem Gehen. Es kommt zu Steigerung der Eigenreflexe, pathologischen Reflexen (BABINSKI), Fehlen der Bauchhautreflexe, gefolgt von spastischer Tonuserhöhung der Muskulatur und charakteristisch steifem Gang. Auch die oberen Extremitäten werden schließlich nicht von der Spastik verschont.

Sensibilitätsstörungen finden sich zu Beginn der Erkrankung in 41% der Fälle (POSER, 1981). Darunter sind häufig parästhesien, die als Kribbeln und Prickeln am Rumpf und an den Extremitäten wahrgenommen werden, ferner Kältegefühl, Brennen, Spannen und Schnüren. Schmerz und Temperaturempfindungsstörungen

kommen seltener vor. Dagegen lassen sich Störungen der Tiefensensibilität in Form von Abschwächung des Vibrationsempfindens und Beeinträchtigung des Lagesinnes öfter nachweisen.

Nicht selten sind die zerebellaren Funktionsstörungen, wobei die Patienten Zielbewegungen mit den Händen und Beinen überschießend und unsicher ausführen. Der Gang ist breitbeinig und schwankend; die Bewegungen werden dysmetrisch und können nicht rechtzeitig abgebremst werden. Die von CHARCOT beschriebene Trias - Intentionstremor, Nystagmus, skandierende Sprache - kennzeichnet ein relativ fortgeschrittenes Krankheitsbild.

Eine Retrobulbärneuritis bzw. Papillitis ist ein häufiges Initialsymptom. Die Häufigkeitsangaben über den Befall des Nervus opticus zu Beginn der Erkrankung schwanken in der Literatur. Während in älteren Statistiken Zahlen zwischen 20 und 30% angegeben wurden (MÜLLER, 1949; KURTZKE, 1970), liegen die Zahlen in neueren Arbeiten höher. POSER et al. (1981) nimmt eine Rate von 36% an. Nach Ablauf einer Retrobulbärneuritis bleibt häufig eine Abbläsung der Papille, meist mit temporaler Betonung bestehen.

Als klinisches Symptom ist die Optikusneuritis deshalb von so großer Bedeutung, weil sie oft den einzigen Hinweis auf eine Dissemination der Symptome ergibt und damit zur Sicherung der Diagnose beiträgt (LOWITZSCH, 1976). Perivenöse Infiltrationen im Bereich der Netzhaut werden von MÜLLER und HAMMERBERG (1963) in 20% der Multiple Sklerose-Patienten gesehen. Auch Iritis und Iridozyklitis sollen bei Multiple Sklerose-Kranken häufiger vorkommen als bei Kontrollpersonen (Mc ALPINE, 1972).

Hinsichtlich des Verlaufes und der Prognose besteht eine große Spielbreite. Die Erkrankung verläuft häufig in Schüben, die sich anfangs ganz oder teilweise zurückbilden. Ein zunächst schubförmiges Geschehen kann schließlich in ein chronisch-progredientes übergehen.

Bei einem Teil der Patienten läuft die Erkrankung von Anfang an chronisch-progredient ohne Remission (10%, MÜLLER, 1949; 40%, HIRSCHMANN, 1977; 19%, POSER et al., 1979).

Die Krankheitsdauer schwankt zwischen zwölf und fünfzehn Jahren. Die Prognose ist um so ungünstiger, je weniger sich eine Tendenz zur Rückbildung abzeichnet. Nach FOG (1972) hat der primär chronische

Beginn die schlechteste Prognose.

Da Ursache und Pathogenese der Multiplen Sklerose immer noch ungeklärt sind, bestehen grundsätzlich zwei Behandlungsmöglichkeiten: die Therapie der Krankheitssymptome und die Beeinflussung hypothetischer Krankheitsmechanismen.

Ausgehend von der Vorstellung, daß es sich bei der Multiplen Sklerose um eine Autoaggressionskrankheit handelt, wird eine Therapie mit Corticosteroiden, ACTH oder Azathioprin eingesetzt. Bekanntlich besitzen diese Stoffe entzündungshemmende und immunsuppressive Eigenschaften.

Die verschiedenen Versuche, den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose zu beeinflussen, führten bisher nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Bei der schon seit den 50er Jahren eingeführten Therapie mit ACTH und Corticosteroiden ist bisher lediglich eine schubverkürzende Wirkung ohne Beeinflussung des Gesamtverlaufes erwiesen (ROSE et al., 1970).

Azathioprin hat im Vergleich zu den übrigen Immunsuppressiva Cyclophosphamid und Methotrexat die geringsten Nebenwirkungen und den nachweislich besten Effekt, die Schubrate zu verringern (JÖRG, 1986).

Die physiotherapeutische Behandlung stellt einen wesentlichen Anteil der Rehabilitation der Patienten dar.

Die krankengymnastische Behandlung ermöglicht eine Besserung der Spastik bzw. das Erlernen koordinierter Haltungs- und Bewegungsmuster. Auch manuelles Blasentraining kann im Rahmen einer krankengymnastischen Behandlung zum Einsatz kommen.

Bei der psychischen Betreuung der Multiple Sklerose-Patienten sollte die jeweils bestehende Grundstimmung berücksichtigt werden. Die häufig vorkommende depressive Verstimmung kann durch die Grundkrankheit bedingt sein, häufig auch als Therapienebenwirkung (z.B. Cortison oder ACTH) zu erklären sein.

In einem letzten Abschnitt werden die Ergebnisse jener Kranken zusammengefaßt, bei denen wiederholte Liquoruntersuchungen vor bzw. nach Abschluß einer Behandlung mit Cortison und oder Azathioprin vorgenommen wurden.

1.2. Liquor-Serum-Quotient (LSQ)

Schon im Jahre 1935 stellte KATZENELBOGEN aufgrund seiner Studien die Hypothese auf, daß im Liquor nachgewiesene Antikörper sowohl aus dem Blut als auch aus dem Hirngewebe stammen könnten. KABAT und seine Mitarbeiter (1942) führten als erste eine Elektrophorese des Liquors durch und untersuchten die Gammaglobulinfraktion des Liquors.

1948 entwickelten KABAT und seine Mitarbeiter eine sensitivere Methode, nämlich die quantitative Immunpräzipitation für die Bestimmung von Immunglobulinen und Albumin und demonstrierten, daß der Großteil der untersuchten Patienten mit Multiple Sklerose oder Neurolues eine erhöhte relative Immunglobulinkonzentration aufwiesen, die sie als Hinweis auf eine intrathekale IgG-Bildung deuteten.

Eindeutige Hinweise für die intrathekale IgG-Synthese erbrachten FRICK und SCHEID-SEYDEL. Sie untersuchten die Verteilung von mit ¹³¹Jod-markierten Proteinen im Körper nach intravenöser Injektion. Bei den anschließenden Liquoruntersuchungen stellten sie bei Multipler Sklerose-Patienten fest, daß im Gegensatz zu Albumin, das mit dem im Blut nachgewiesenen Albumin identisch war (FRICK u.

SCHEID-SEYDEL, 1958a), im Liquor nachgewiesenes IgG nur zu einem kleinen Teil aus dem Blut stammte (FRICK u. SCHEID-SEYDEL, 1958b).

Um intrathekal gebildetes IgG von dem durch eine Schrankenstörung in den Liquor Übergetretenen IgG zu unterscheiden, schlug KABAT et al. (1950) die prozentuale Berechnung der IgG-Konzentration im Liquor bezogen auf das Gesamtprotein im Liquor vor. Abnorm erhöhte IgG-Konzentrationen wurden bei etwa 70% der untersuchten Multiplen Sklerose-Patienten gefunden (YAHR et al., 1954; LATERRE et al., 1970; TOURTELLOTTE, 1970; LINK u. MÜLLER, 1971).

Die Konzentration einzelner Proteine im Liquor hängt nicht nur von der Schrankenfunktion, sondern auch von den Konzentrationen dieser Proteine im Serum ab. Analog zu Albumin tritt IgG aus dem Serum in die Liquorflüssigkeit über, wobei die unterschiedliche Konzentration beider Proteine im Liquor sich durch ihre unterschiedlichen Molekulargewichte erklärt (Albumin: MG 67 000; IgG: MG 154 000; TIBBLING et al., 1977). Eine erhöhte Serum-IgG-Konzentration geht mit einem entsprechenden Anstieg der IgG-Konzentration im Liquor einher. Dies ist gültig für alle Proteine, die die Blut-Hirn-Schranke zu passieren vermögen. So bleiben die Liquor/Serum IgG-

sowie die Liquor/Serum Albumin-Quotienten konstant, auch wenn die Serumkonzentrationen der beiden Proteine sich ändern (TIBBLING et al., 1977). Im Falle einer Schrankenstörung erhöhen sich die beiden Quotienten. Da aber die beiden Quotienten sich bei einer Schrankenstörung gleichsinnig verhalten, kann man annehmen, durch Dividierung der beiden eine relativ stabile Größe zu erhalten (REIBER, 1983).

So wurde 1977 von TIBBLING et al. in Modifikation nach DELPECH und LICHTBLAU (1972) der Liquor-Serum-Quotient (LSQ),

$$\frac{\text{Liquor IgG}}{\text{Serum IgG}} : \frac{\text{Liquor Albumin}}{\text{Serum Albumin}}$$

vorgeschlagen.

Den LSQ kann man also als unabhängig von Schwankungen des Serum-IgG-Gehaltes und von Permeabilitätsstörungen der Blut-Hirn-Schranke ansehen. Da Albumin nur in der Leber gebildet wird, bedeutet eine Erhöhung dieses Quotienten eine intrathekale IgG-Synthese. Weitere Beweise für die intrathekale IgG-Bildung wurden durch die in vitro Kultivierung von B-Lymphozyten erbracht. Diese Untersuchungen zeigten, daß die B-Lymphozyten aus dem Liquor von Multiplen Sklerose-Patienten in der Lage sind, oligoklonales

IgG zu produzieren, das bei Lymphozyten aus dem Blut des gleichen Patienten nicht nachweisbar war (COHEN u. BANNISTER, 1967; SANDBERY-WOLLHEIM et al., 1969).

Der Liquorbefund bei Multiplen Sklerose-Patienten ist hinsichtlich des IgG und der Anzahl der Zellen von besonderer Bedeutung. Sie unterstützen die Annahme der intrathekalen Immunglobulinbildung (TOURTELLOTTE u. PARKER, 1966; COHEN u. BANNISTER, 1967; LUMSDEN, 1971; LINK, 1972; VANDVIK u. RESKE-NIELSEN, 1972).

Für eine Reihe von anderen Erkrankungen, z.B. Neuro-lues, bakteriellen und tuberkulösen Meningitiden, existieren Anhaltspunkte, daß in ihrem Verlauf intrathekal Immunglobuline synthetisiert werden (FRICK u. SCHEID-SEYDEL, 1958a; SCHLIEP u. FELGENHAUER, 1978). Ebenfalls zeigen Virus-Meningitiden eine Erhöhung des LSQ in der Spätphase der Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurde von zahlreichen Autoren (TOURTELLOTTE et al., 1975; EICKHOFF et al., 1977; SCHULLER u. SAGER, 1983; SCHÄDLICH et al., 1984) untersucht, ob Beziehungen zwischen der Höhe der autochthonen IgG-Produktion im Liquor und anderen

Parametern, wie dem Alter des Patienten und dem Schweregrad bzw. Verlauf der Erkrankung bestehen, wobei sie nur bezüglich des Schweregrades der klinischen Symptomatik eine positive Korrelation fanden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine mögliche Beziehung zwischen dem LSQ, dessen Erhöhung ein Maß für die intrathekale IgG-Synthese darstellt, und Alter und Geschlecht der Patienten, Verlaufsformen der Erkrankung, Zeitpunkt der Lumbalpunktion sowie Zellzahl und Eiweißgehalt im Liquorpunktat analysiert. Weiterhin wurde der LSQ mit den visuell evozierten corticalen Potential- und cranialen Computertomographie-Befunden verglichen.

1.3. Zusätzliche Untersuchungen

1.3.1. Visuell evozierte corticale Potentiale (VECP)

Schon im Jahre 1884 hatten PARINAUD und GNAUCK unabhängig voneinander berichtet, daß bei Multipler Sklerose oft der Nervus opticus geschädigt sei. Es dauerte jedoch noch viele Jahrzehnte, bis die Untersuchungstechnik soweit verfeinert werden konnte, daß konkrete Aussagen über eine Sehnerventeiligung bei der Multiplen Sklerose möglich wurden.

Erstmals gelang es HALLIDAY et al. (1972) in ihrer Studie über die Neuritis nervi optici zu zeigen, daß bei Sehnerventzündungen die VECP verlängerte Latenzzeiten aufwiesen. Hauptindikation für die Untersuchung der VECP in der Neurologie ist der Nachweis von frischen oder abgelaufenen Entmarkungsvorgängen in visuell leitenden System und hier insbesondere im Verlauf sowohl des Nervus als auch des Tractus opticus sowie im Chiasmabereich, da in diesen Regionen die corticopetalen Projektionsfasern der Sehbahn durch ihre dichte Bündelung auf engstem Raum bereits durch kleine Entmarkungsherde grobe Funktionsbeeinträchtigungen erleiden können (HOBERG, 1985).

Als optisches Signal wird in der Regel ein auf einem Monitor dargebotenes Schachbrettmuster verwendet, dessen helle und dunkle Partien in rascher Folge rhythmisch wechseln, so daß das Auge die Umkehr eines Helligkeitskontrastes wahrnimmt (Kontrast-VECP). Unter eingeschränkten Untersuchungsbedingungen kommt auch die Darbietung von Lichtblitzen (Blitz-VECP) in Frage. Die Reizantwort wird für jedes Auge getrennt registriert und vor allem hinsichtlich der Latenzen, aber auch der Potentialkonfiguration, ausgewertet.

Grundsätzlich sind bei allen die Myelinscheiden betreffenden Prozessen, seien sie nun entzündlicher, traumatischer oder degenerativer Natur, pathologische VECP-Befunde zu erwarten.

1.3.2. Craniale Computertomographie (CCT)

Die CCT hat die diagnostischen Möglichkeiten bei der Multiplen Sklerose eindeutig bereichert, denn bei dieser Erkrankung entstehen Demyelinisierungs-herde, vor allem im Marklager, in der inneren Kapsel und im Hirnstamm.

Entmarkungsherde unter 7 mm Durchmesser sowie Plaques,

die im Vergleich zum übrigen Hirngewebe isodens sind, lassen sich nicht sichtbar machen (HAUGHTON et al., 1979). Hyperdense Zonen entsprechen frischen Entmarkungsherden und lassen sich mit Kontrastmittel von der Umgebung abheben, wahrscheinlich infolge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (POSER u. RITTER, 1980).

Mit zunehmender Narbenbildung entstehen hypodense Bezirke (AITA, 1978), die vor allem durch ihre Lokalisation um den dritten Ventrikel von ischämischen Bezirken ähnlicher Dichte unterschieden werden können. Auch Plaques im Nervus opticus (CALA et al., 1978) und im Bereich des Rückenmarks (COIN u. HUCKS-FOLLISS, 1979) können sichtbar gemacht werden. Durch Verlaufstomographie läßt sich die Krankheitsdynamik verfolgen. Ferner ist das Verfahren zur Erkennung klinisch okkult und frischer Entmarkungsherde geeignet. Es kann daher zur Beurteilung der Prozeßaktivität und zum Nachweis einer Dissemination dienen.

Andererseits zeigen auch andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems narbige oder entzündliche Veränderungen, weshalb der durch die CCT erhobene Befund nur im Zusammenhang mit den klinischen Befunden verwertbar ist (STEINHÄUSL, 1980).

Die Untersuchungen von HORNIG et al. (1984) zeigten, daß mittels der Kernspinresonanz-Tomographie (NMR-Tomographie) ebenfalls Entmarkungsherde dargestellt werden können. Zum Zeitpunkt der Studie stand jedoch dieses Verfahren uns nicht zur Verfügung.

2. PROBLEMSTELLUNG

Im Einzelnen verfolgt die Arbeit folgende Fragen:

2.1. Wie ist die Beziehung des LSQ

- a) zum jeweiligen Alter des Patienten
- b) zum Geschlecht
- c) zu den Verlaufsformen der Krankheit
- d) zur Dauer der Erkrankung
- e) zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion
- f) zur Zellzahl im Liquorpunktat
- g) zum Eiweißgehalt des Liquorpunktates

2.2. Inwieweit stimmt der LSQ mit dem VECP- und CCT-Befund überein ?

2.3. Wie verhalten sich die Liquorbefunde, vor allem der LSQ unter der Behandlung mit Corticosteroiden sowie der Kombinationstherapie mit Corticosteroiden und Azathioprin oder ohne beide Medikamente ?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patientengut

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von 172 Patienten der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses München-Harlaching, die in einem Zeitraum von 5 Jahren (1979 bis 1983) untersucht wurden. Das Krankengut umfaßt 120 Frauen und 52 Männer. Die Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt zwischen dem 18. und 70. Lebensjahr.

Bei allen Patienten erfolgte bei stationärer Aufnahme die Erhebung von Anamnese und klinisch-neurologischem Status. Nach Aufklärung der Patienten wurde die Lumbalpunktion und gleichzeitige Venenblutabnahme vorgenommen.

Bei 123 Patienten wurde die VECF gemessen und bei 128 Patienten eine CCT durchgeführt.

Im Rahmen der eigenen Erhebung wurden die Ergebnisse aller obengenannten Untersuchungen aus den Krankengeschichten einzeln aufgeführt. Anhand der Kenntnisse über Vorgeschichte, Klinik und mit Hilfe von diagnostischen Kriterien nach POSER et al. (1981) in Modifikation nach SCHUMACHER et al. (1965)

wurde nachträglich eine Unterteilung der Diagnose in eindeutige und wahrscheinliche Multiple Sklerose vorgenommen. Als klinisch eindeutig wurden Patienten eingeordnet, bei denen entweder mindestens zwei Schübe abgelaufen waren oder aber bei denen bei primär chronischem Beginn ein progredienter Verlauf über mindestens ein Jahr beobachtet wurde und eine disseminierte neurologische Symptomatik zu verzeichnen war. Weiterhin wurden die charakteristischen Liquorveränderungen wie mononukleäre Pleozytose, Eiweißerhöhung, Gammaglobulinerhöhung und der LSQ berücksichtigt. Als diagnostisch wahrscheinlich wurden die Patienten eingeordnet, die sich entweder im ersten Schub befanden oder eine progrediente Symptomatik unter einem Jahr hatten, jedoch eine eindeutige disseminierte klinische Symptomatik und evtl. charakteristische Liquorveränderungen aufwiesen.

Aus dem Kollektiv von 172 Patienten wurden 23 Personen herausgegriffen, die nach Abschluß einer medikamentösen Therapie von maximal sechs Wochen einer zweiten Lumbalpunktion zugeführt wurden. Davon erhielten 15 lediglich Cortison (Ultralan^R), 8 Patienten eine Kombination aus Cortison und Azathioprin (Imurek^R). Dies ermöglichte einen Vergleich der Liquorbefunde vor und nach Therapie.

Als Kontrollen dienten Liquorbefunde von Patienten, die zum Zeitpunkt der zweiten Lumbalpunktion noch nicht mit Cortison oder Azathioprin therapiert worden waren.

3.2. Laboruntersuchungen

Der Liquor wurde lumbal entnommen, für die Serumanalyse diente gleichzeitig gewonnenes Venenblut. Die Anzahl der Liquorzellen wurde in der Zählkammer nach FUCHS-ROSENTHAL ermittelt.

Die Bestimmung des Gesamteiweißes im Liquor erfolgte mit einem Gerät der Firma DuPont, wobei die turbidimetrische Methode nach MESTREZAT (1921) und MEULEMANS (1960) angewendet wurde.

Die Bestimmungen des IgG und des Albumins wurden auf dem Wege der klinischen Nephelometrie mit einem Immunochemistry-Analyser der Firma Beckman vorgenommen (STERNBERG, 1977; TRÄXLER, 1978). Der Meßbereich dieses Gerätes für IgG beträgt dabei 1,6 bis 12 960 mg/dl, für Albumin 0,8 bis 54 000 mg/dl.

Als Anhaltspunkt für die Präzision der Meßergebnisse

in der Serie macht der Gerätehersteller folgende Angaben: VK Albumin 2%; VK IgG 3% (VK = Variationskoeffizient. Für die Präzision von Tag zu Tag gilt: VK Albumin 5%; VK IgG 7%.

Auch der IgG- und Albumin-Gehalt des Serums wurden mit diesem Gerät gemessen.

3.3. Visuell evozierte corticale Potentiale (VECP)

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten VECP-Befunde wurden mit folgender Methodik registriert: Auf der Haut an der Mittellinie des Kopfes 3 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis externa superior wurde eine Oberflächen-elektrode (Ag-AgCl) befestigt. Die Referenzelektrode und Erdungselektrode wurden an beiden Ohrläppchen angebracht (Ag-AgCl-Oberflächen-elektroden).

Die abgeleiteten Potentiale wurden einem Vorverstärker (Fa. medelec) zugeführt; weitere Signalverarbeitung und Filterung erfolgte in einem medelec-Verstärker Typ AA6M; Die Weiterverarbeitung der Signale in einem Nicolet-Tischcomputer Typ 1074.

Die Darstellung der ermittelten Reaktionspotentiale

erfolgte auf je einem Oszilloskop, die Dokumentation mittels eines x-y-Schreibers.

Als Testreiz wurden monokular auf einem Fernsehmonitor Schwarz-Weiß-Schachbrettmuster dargeboten, die über einen Videoeingang von einem Mustergenerator (Fa. medelec) gesteuert wurden. Die Größe des Reizfeldes betrug $14 \times 16^\circ$ Sehwinkel bei 1,5 m Untersuchungsabstand. Mustergröße 46 Minuten, ca. 100% Kontrast, Umkehrfrequenz 2 Hz.

Unter diesen Versuchsbedingungen bestanden folgende Normwerte:

n_1 -Gipfel-Latenz 68 - 99 ms

p_2 -Gipfel-Latenz 100 - 126 ms

($\pm 2\text{-}\sigma$ - Streubreite)

Physiologische intraokuläre Latenz-Differenz
bis 7 ms.

3.4. Craniale Computertomographie (CCT)

Eine CCT wurde bei 128 Patienten durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte mittels eines EMI-Scanner CT 5005, Matrix 160×160 . Die Röntgenröhre arbeitet mit 140 KV. Die Schichtdicke betrug 5 mm.

Das Prinzip der Computertomographie besteht darin, daß man mittels einer Röntgenröhre und eines speziellen Blendensystems einen variabel einstellbaren Fächerstrahl mit einem Winkel von 42 Grad als Röntgenpuls erzeugt. Dieser Fächerstrahl wird innerhalb der durchstrahlten Körperschicht des Patienten in Abhängigkeit von den vorhandenen Strukturen verschieden stark abgeschwächt. Mittels mehrerer Detektoren wird diese abgeschwächte Röntgenstrahlung als Signal empfangen, elektronisch aufbereitet und einem Rechner zugeführt. Dabei werden bei modernen CCT-Geräten die Aufnahmen durch eine Rotationsbewegung von Röntgenröhre oder Detektoren von 180 Grad erstellt. Auf diese Weise werden verschiedene Projektionen derselben Schicht erzeugt und im Rechner über Dichtemessungen zu einem Bild verarbeitet.

In der vorliegenden Studie wurden sowohl die Entmarkungsherde als auch die atrophischen Veränderungen im CCT als pathologische Befunde betrachtet.

3.5. Biometrie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie von Patienten mit Multipler Sklerose als gesicherter oder wahrscheinlicher Diagnose,

die im Zeitraum von 1979 bis 1983 in der Neurologischen Abteilung, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching, untersucht wurden. Die Ergebnisse, die hier diskutiert werden, sind insofern auf die Befunde zum Zeitpunkt der jeweiligen Liquoruntersuchungen beschränkt, als der weitere Verlauf der Krankheit nicht verfolgt wurde.

Für die statistischen Berechnungen wurden die Patienten, deren LSQ im Grenzbereich lag und die Patienten mit normalem LSQ als eine Untergruppe zusammengefaßt. Die Unterteilung der Diagnose in gesicherte und wahrscheinliche Multiple Sklerose wurde bei der statistischen Auswertung selbst nicht berücksichtigt.

Die Berechnungen erfolgten nach Erstellung von Vier- oder Mehrfeldertafeln. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern statistische Signifikanz aufweisen oder durch den Zufall erklärt werden können.

Wenn der berechnete Chi-Quadrat-Wert kleiner als der Tabellenwert der Chi-Quadrat-Verteilung war, wurde die Nullhypothese, das heißt Unabhängigkeit, angenommen, anderenfalls wurde die Nullhypothese

verworfen. Die sich festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner oder gleich 5%, das heißt $p \leq 0,05$.

4. ERGEBNISSE

Die im Folgenden mitgeteilten Ergebnisse basieren auf den bei 172 Multiple Sklerose-Kranken erhobenen Befunden. Bei 95 Patienten (55,2%) wurde die Diagnose Multiple Sklerose entsprechend der auf Seite 22 genannten Kriterien als gesichert angenommen. Bei den übrigen 77 Patienten (44,8%) war die Erkrankung wahrscheinlich.

4.1. Liquor-Serum-Quotient (LSQ)

In Tabelle 1 ist die Verteilung der LSQ bei 172 Multiple Sklerose-Kranken dargestellt; es handelt sich um die Werte bei der ersten Lumbalpunktion.

Liquor-Serum-Quotient			Gesamt
pathologisch ($\geq 0,70$)	grenzwertig ($0,68-0,70$)	nicht pathologisch ($< 0,68$)	
139 (80,8%)	5 (2,9%)	28 (16,3%)	172 (100%)

Tabelle 1: Verteilung des Liquor-Serum-Quotienten
bei 172 Multiple Sklerose-Kranken

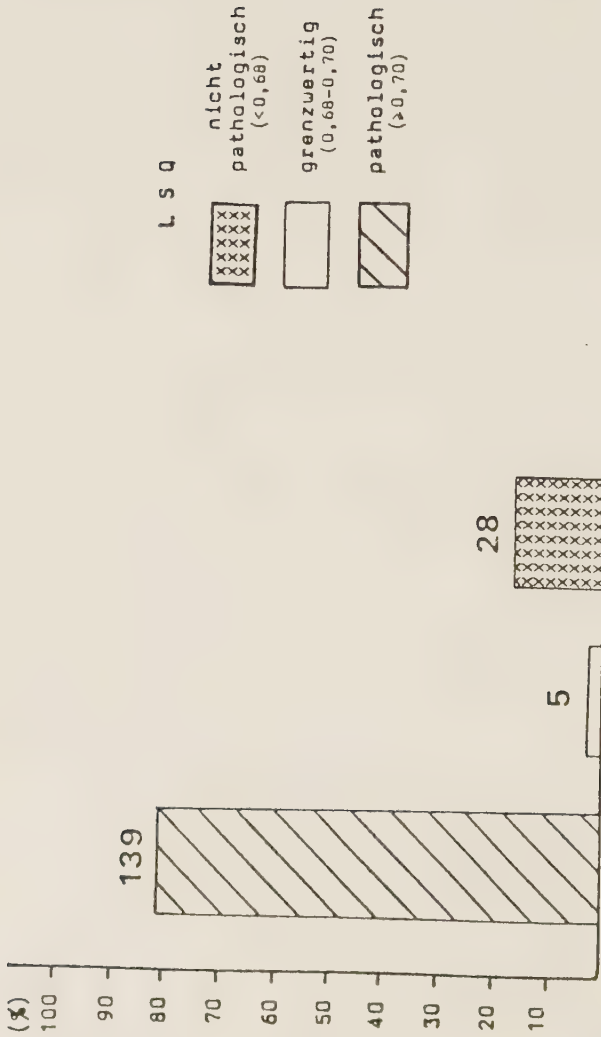


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
im Gesamtkollektiv

Ein LSQ kleiner als 0,68 wurde als nicht pathologisch, von 0,68 bis 0,70 als grenzwertig und von 0,70 und darüber als sicher pathologisch angenommen.

Im Gesamtkollektiv variierte der LSQ zwischen 0,42 und 6,20, mit einem Durchschnittswert von 1,18.

Nicht pathologische LSQ hatten 28 Patienten, das entspricht 16% des Gesamtkollektivs.

Liquor-Serum- Quotient	Anzahl der Patienten	
	gesicherte Fälle	wahrscheinliche Fälle
nicht pathologisch ($<0,68$)	9 (9,5%)	19 (24,6%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	2 (2,1%)	3 (3,9%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	84 (88,4%)	55 (71,5%)
Gesamt	95 (100%)	77 (100%)

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Liquor-Serum-
Quotienten bei 172 Multiple Sklerose-Kranken
mit gesicherter und wahrscheinlicher Diagnose

Im Grenzbereich lagen 5 Patienten (2,9%). Die restlichen 139 Kranken wiesen pathologische LSQ auf, das heißt 80,8% des Gesamtkollektivs.

Erwähnenswert ist, daß der Großteil der Patienten (75%) einen deutlich pathologischen LSQ über 1 hatte.

In Abbildung 2 ist die Häufigkeitsverteilung des LSQ bei 172 Multiple Sklerose-Patienten dargestellt. Die Zahlen über den Säulen geben die jeweilige Anzahl von Patienten in den Gruppen an.

Die Tabelle 2 stellt die Häufigkeitsverteilung des LSQ in Korrelation zu den Patientenuntergruppen mit diagnostisch gesicherter und wahrscheinlicher Multipler Sklerose dar.

Im pathologischen Bereich lag der in 88,4% (84 Patienten) bei klinisch gesicherten und in 71,5% (55 Patienten) bei den wahrscheinlichen Multiple Sklerose-Patienten.

4.2. Liquor-Serum-Quotient und Alter

Die 172 Patienten dieser Studie befanden sich zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Lumbalpunktion

Liquor-Serum- Quotient	Alter beim Zeitpunkt der ersten Lumbalpunktion (in Jahren)					
	unter 21	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
nicht pathologisch ($<0,68$)	1 (12,5%)	8 (15,3%)	6 (13,6%)	10 (21,7%)	3 (17,7%)	0 (0%)
grenzwertig (0,68-0,70)	0 (0%)	3 (5,8%)	1 (2,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
pathologisch ($>0,70$)	7 (87,5%)	41 (78,9%)	37 (84,1%)	35 (76,1%)	14 (82,3%)	5 (100%)
Gesamt	8 (100%)	52 (100%)	44 (100%)	46 (100%)	17 (100%)	5 (100%)

Tabelle 3: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf das Alter von 172 Multiple Sklerose-Kranken

im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 37,8 Jahre.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten Lumbalpunktion. 8 Patienten (4,6%) waren jünger als 21 Jahre, davon hatten 7 Patienten (87,5%) einen pathologischen LSQ. Im Alter von 21 bis 30 Jahren waren 52 Patienten (30,2%). Der LSQ lag bei 41 Patienten (78,9%) dieser Gruppe im pathologischen Bereich. Zwischen 31 und 40 befanden sich 44 Patienten (25,6%), der LSQ in dieser Gruppe war bei 84,1% (37 Patienten) pathologisch.

In der Gruppe der 41 bis 50jährigen (46 Patienten, 26,7%) zeigte der LSQ bei 35 Patienten (76,1%) und in der Gruppe der 51 bis 60jährigen (17 Patienten, 9,9%), bei 14 Patienten (82,3%) einen pathologischen Wert (siehe auch Abbildung 3).

Die Mehrheit der Patienten (82,5%) befand sich bei der ersten Lumbalpunktion im Alter zwischen 21 und 50 Jahren, nur 12,9% waren älter als 50 Jahre. Mit Ausnahme der 8 Patienten im Alter unter 21 und der 5 Patienten im Alter über 61 Jahren zeigten die übrigen vier Gruppen untereinander einen vergleichbaren prozentualen Anteil pathologischer LSQ-Werte.

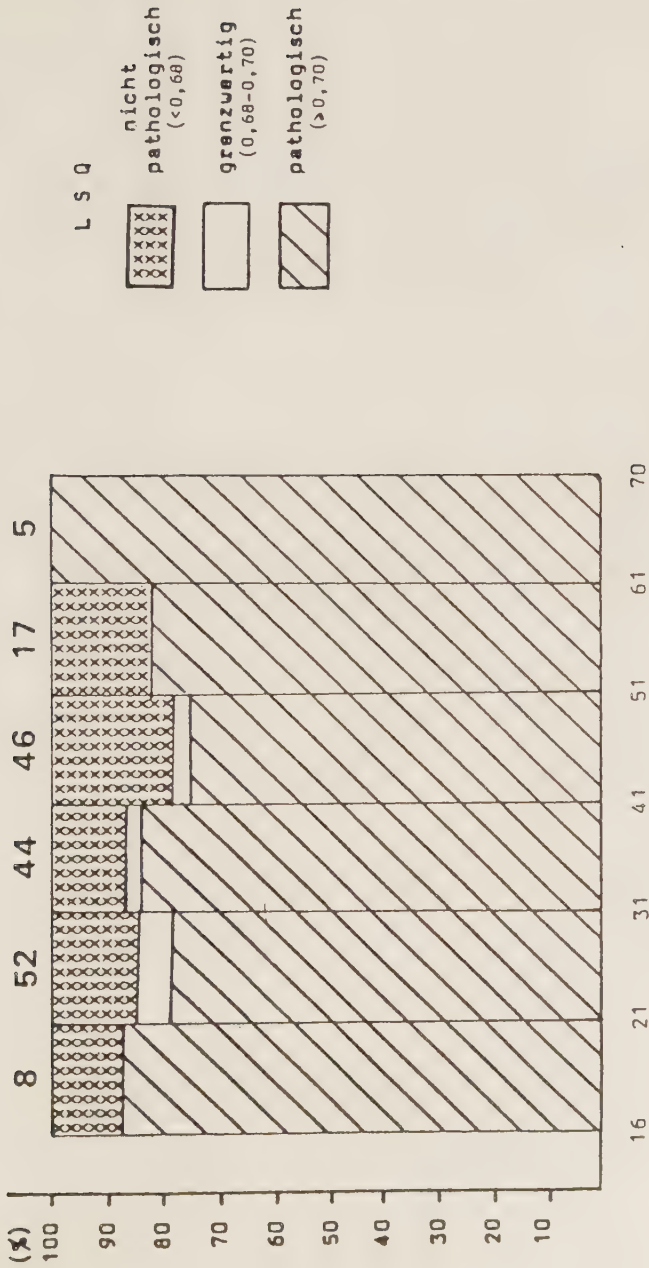


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom Alter

Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests wurde berechnet, ob eine signifikante Abhängigkeit zwischen Alter der Patienten und den LSQ bestand.

Bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 2,585, $p < 0,05$) besteht kein statistisch relevanter prozentualer Unterschied in der Verteilung normaler und pathologischer LSQ zwischen den jeweiligen Altersklassen.

4.3. Liquor-Serum-Quotient und Geschlecht

Der Anteil der weiblichen Patienten am Gesamt-Krankengut betrug 69,8% (120 Patienten), der der männlichen 30,2% (52 Patienten, siehe Tabelle 4). Es zeigte sich dabei eine doppelt so häufige Inzidenz der Multiplen Sklerose bei den Frauen wie bei den Männern.

Nur 17 Frauen (14,2%) und 11 Männer (21,1%) von insgesamt 172 Patienten wiesen einen normalen LSQ auf.

Einen grenzwertigen LSQ hatten 4 Frauen (3,3%) und 1 Mann (2,0%). Die restlichen 99 Frauen (82,5%) und 40 Männer (76,9%) zeigten einen pathologischen LSQ.

Die nachfolgende Abbildung 4 gibt Auskunft über die Häufigkeitsverteilung der LSQ in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Zwischen beiden Geschlechtern besteht bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 0,727, $p < 0,05$) kein statistisch relevanter prozentualer Unterschied in der Verteilung normaler und pathologischer LSQ.

Liquor-Serum- Quotient	Anzahl der Patienten	
	Frauen	Männer
nicht pathologisch ($< 0,68$)	17 (14,2%)	11 (21,1%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	4 (3,3%)	1 (2,0%)
pathologisch ($> 0,70$)	99 (82,5%)	40 (76,9%)
Gesamt	120 (100%)	52 (100%)

Tabelle 4: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf die Geschlechtsverteilung von 172 Multiple Sklerose-Kranken

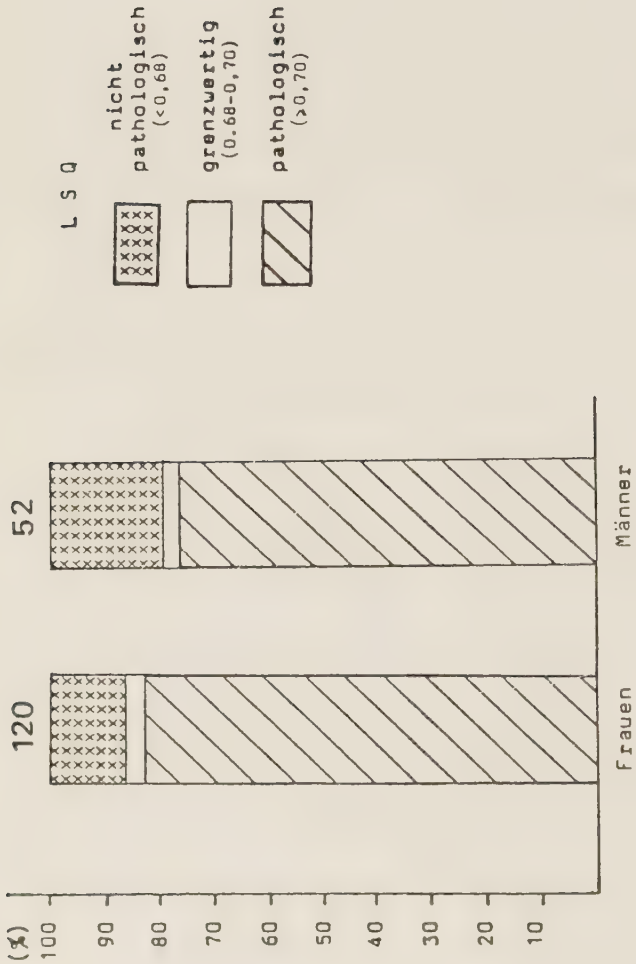


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.4. Liquor-Serum-Quotient und Krankheitsverlauf

Das Patientenkollektiv wurde nach der Verlaufsform der Erkrankung in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 5).

In 35 Fällen (20,3%) handelte es sich um die Erstmanifestation der Erkrankung. Die Liquor-Untersuchung von diesen Patienten ergab in 80% der Fälle (28 Patienten) einen pathologischen LSQ.

Liquor-Serum- Quotient	Verlaufsformen der Erkrankung		
	1. Schub	schubförmig	chronisch
nicht pathologisch ($<0,68$)	3 (8,6%)	17 (18,5%)	8 (17,8%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	4 (11,4%)	1 (1,1%)	0 (0%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	28 (80,0%)	74 (80,4%)	37 (82,2%)
Gesamt	35 (100%)	92 (100%)	45 (100%)

Tabelle 5: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf
den Krankheitsverlauf bei 172 Multiple
Sklerose-Patienten

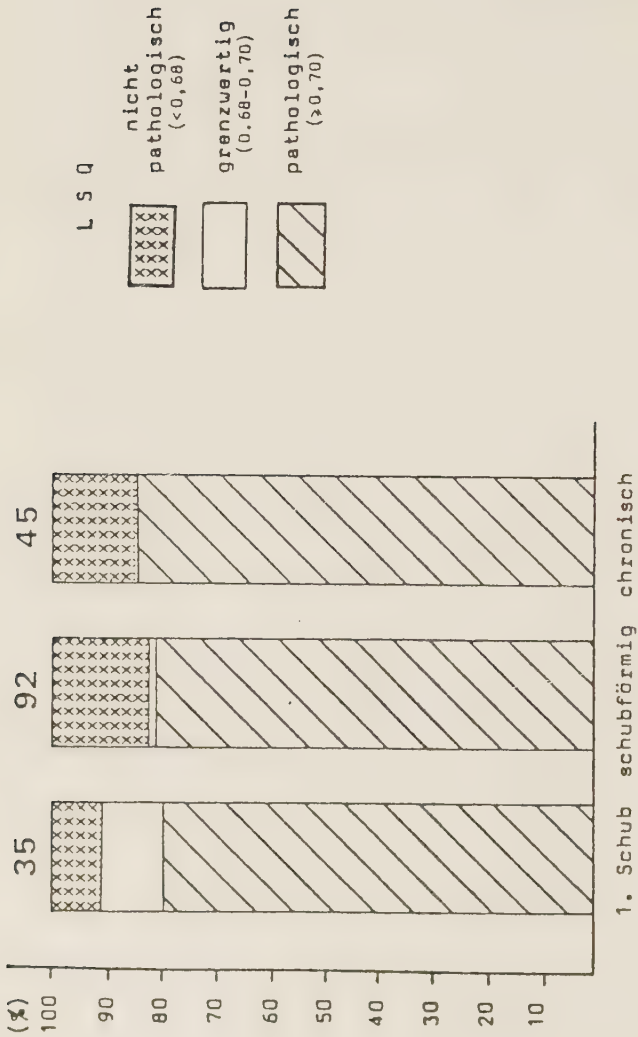


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung

Der Krankheitsverlauf war bei 92 Patienten (53,5%) schubförmig, der Anteil des pathologischen LSQ betrug hier 80,4% (74 Patienten).

Einen chronisch-progredienten Verlauf der Erkrankung hatten 45 Kranke (26,2%), deren LSQ in 82,2% der Fälle (37 Patienten) einen pathologischen Wert zeigte.

Bei der statistischen Auswertung mit Hilfe der Chi-Quadrat-Tests wurde die Patientengruppe, die sich im ersten Schub der Erkrankung befand, nicht berücksichtigt, da über deren weiteren Krankheitsverlauf keine Vorhersage möglich war.

Bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 0,061, $p < 0,05$) besteht kein statistisch signifikanter prozentualer Unterschied in der Verteilung normaler und pathologischer LSQ zwischen den schubförmigen und chronischen Verlaufsformen der Erkrankung.

4.5. Liquor-Serum-Quotient und Dauer der Erkrankung

Als Krankheitsdauer gilt bei allen Patienten das jeweilige Zeitintervall zwischen dem erstmaligen Auftreten von verdächtigen Symptomen oder eines

Krankheitsschubes und dem Tag der Liquor-Untersuchung. Die entsprechenden Daten wurden den Krankengeschichten entnommen.

Bei 19 Patienten erfolgte die Lumbalpunktion innerhalb von vier Wochen seit Beginn der Beschwerden. Davon fiel bei 84,1% (16 Patienten) der LSQ in den pathologischen Bereich.

Liquor-Serum- Quotient	Dauer der Erkrankung		
	< 1 Monat	1-12 Monate	≥12 Monate
nicht pathologisch ($<0,68$)	2 (10,6%)	5 (15,6%)	21 (17,4%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	1 (5,3%)	3 (9,4%)	1 (0,8%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	16 (84,1%)	24 (75,0%)	99 (81,8%)
Gesamt	19 (100%)	32 (100%)	121 (100%)

Tabelle 6: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf die Dauer der Erkrankung bei 172 Multiple Sklerose-Kranken

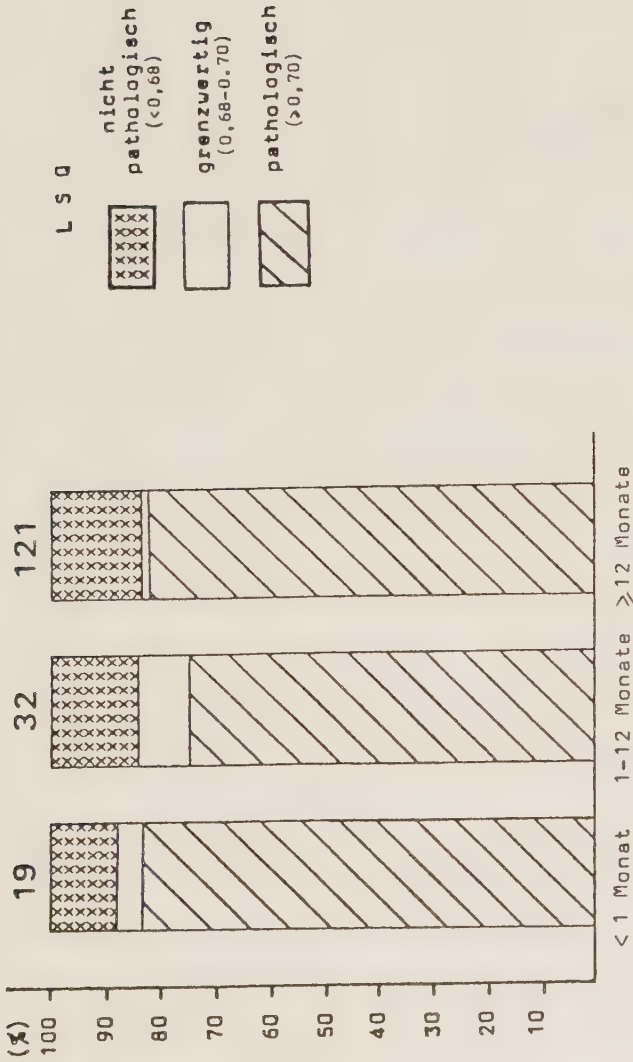


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung

32 Patienten (18,6%) wiesen eine Zeitdauer der Symptomatik von einem bis zwölf Monaten auf. Bei 24 Patienten (75%) dieser Gruppe war der LSQ pathologisch.

Bei der Mehrzahl der Patienten lag der Krankheitsbeginn über zwölf Monate zurück (121 Patienten, 70,4%). 99 Fälle (81,8%) dieser Gruppe zeigten einen pathologischen LSQ (Tabelle 6, Abbildung 6).

Die vergleichende Analyse der Patientengruppen mittels der Chi-Quadrat-Verteilung läßt deutlich werden, daß der LSQ bei einem Signifikanzniveau von 5% ($\text{Chi-Quadrat} = 0,917$, $p < 0,05$) zwischen den obengennanten Gruppen keinen statistisch relevanten Unterschied zeigt.

4.6. Liquor-Serum-Quotient und Zeitpunkt der Lumbalpunktion

Die Lumbalpunktion wurde meist innerhalb der ersten drei Tage nach der stationären Aufnahme durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 7 gibt Auskunft über die Zeitpunkte der ersten Lumbalpunktion bei 172 Kranken dieser Studie bezogen auf den Krankheitsverlauf.

Die Lumbalpunktion fand bei 127 Kranken (73,8%) im akuten Schub der Erkrankung statt. Die Liquoruntersuchungen dieser Patienten brachten in 81,1% (103 Patienten) einen pathologischen LSQ.

Bei 45 Patienten (26,2%) erfolgte die Lumbalpunktion im chronischen Verlauf der Erkrankung; der pathologischen Anteil des LSQ lag hier fast genauso hoch (80%) wie bei der ersten Gruppe (Abbildung 7).

Liquor-Serum- Quotient	Zeitpunkt der Lumbalpunktion	
	im Schub	im chronischen Verlauf
nicht pathologisch ($<0,68$)	19 (14,9%)	9 (20,0%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	5 (3,9%)	0 (0%)
pathologisch ($>0,70$)	103 (81,2%)	36 (80,0%)
Gesamt	127 (100%)	45 (100%)

Tabelle 7: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf den
Zeitpunkt der Lumbalpunktion bei 172
Multiple Sklerose-Kranken

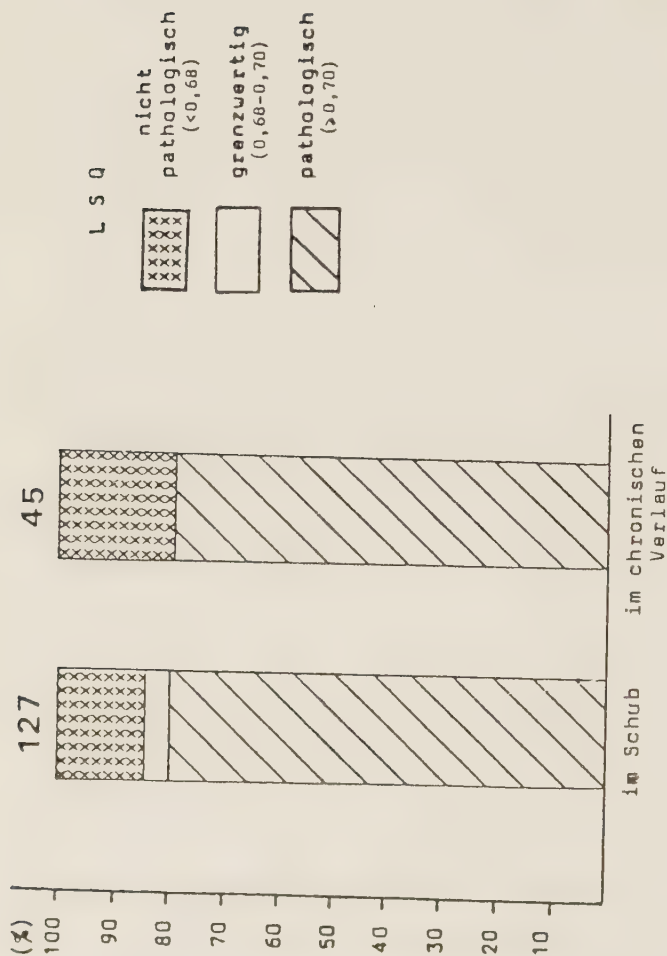


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Lumbalpunktion

Die statistische Berechnung anhand des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 0,026, $p < 0,05$) keine Abhängigkeit zwischen normalen und pathologischen LSQ und dem Zeitpunkt der Lumbalpunktion.

4.7. Liquor-Serum-Quotient und Liquorzellzahl

Liquor-Serum- Quotient	Zellzahl im Liquorpunktat (in mm^3)		
	< 10/3	10-20/3	$\geq 20/3$
nicht pathologisch ($< 0,68$)	15 (28,8%)	9 (22,0%)	4 (5,1%)
grenzwertig (0,68-0,70)	2 (3,8%)	1 (2,5%)	2 (2,5%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	35 (67,4%)	31 (75,5%)	73 (92,4%)
Gesamt	52 (100%)	41 (100%)	79 (100%)

Tabelle 8: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf die Zellzahl im Liquorpunktat bei 172 Multiple Sklerose-Patienten

Entsprechend der Zellzahl im Liquorpunktat wurden aus dem Gesamtkollektiv drei Gruppen gebildet.

Wie in der Tabelle 8 dargestellt ist, zeigten die Liquorpunktate von 52 Patienten (30,2%) weniger als $10/3$ Zellen/mm³, der LSQ war hier bei 35 Patienten (67,4%) im pathologischen Bereich.

Bei 41 Patienten (23,8%) lag die Zellzahl im Liquor zwischen $10/3$ und $20/3$ Zellen/mm³, ihr pathologischer LSQ-Anteil betrug 75,5%.

Verlaufsformen der Erkrankung	Pleozytose
schubförmig (n = 127)	63 (49,6%)
chronisch (n = 45)	16 (35,6%)

Tabelle 9: Häufigkeit der Pleozytose bezogen auf die Verlaufsformen der Erkrankung bei 172 Multiple Sklerose-Kranken

In 46% der Untersuchten (79 Patienten) war eine pathologische Zellzahl in Höhe von $\geq 20/3$ Zellen/mm³ zu finden. In dieser Gruppe stimmte der pathologische LSQ mit der pathologischen Liquorzellzahl in 92,4% der Fälle (73 Patienten) überein.

Die vergleichende Analyse mittels des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich, daß bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 13,679, $p < 0,05$) der Anteil des normalen und pathologischen LSQ abhängig von der Zellzahl im Liquorpunktat ist.

Die Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Pleozytose (Liquorzellzahl in Höhe von $20/3$ Zellen/mm³ oder darüber) in den jeweiligen Verlaufsformen der Erkrankung.

Während die Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf in 49,6% (63 Kranken) der Fälle eine Pleozytose zeigten, ließen die mit chronisch-progredientem Krankheitsverlauf nur in 35,6% (16 Patienten) eine Pleozytose erkennen.

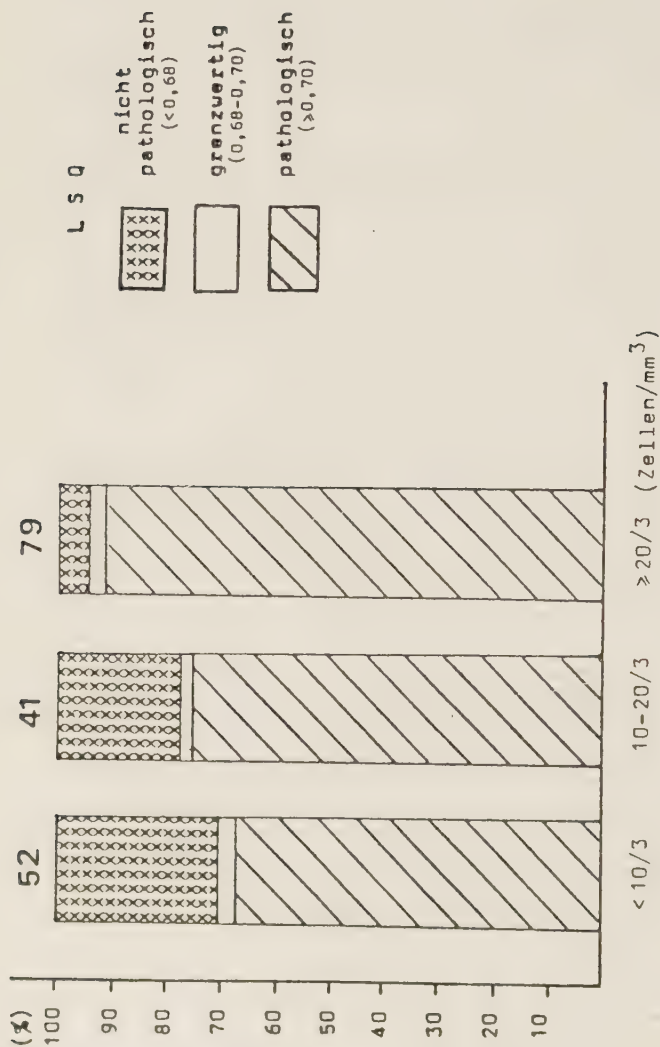


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten in Abhängigkeit von der Zellzahl im Liquorpunktat

4.8. Liquor-Serum-Quotient und Eiweißgehalt im Liquorpunktat

Wie Tabelle 10 zeigt, hatten 82 Patienten (47,7%) einen normalen Eiweißgehalt im Liquor (weniger als 40 mg/dl), doch wiesen 64 Patienten (78,0%) dieser Gruppe einen pathologischen LSQ auf.

Liquor-Serum- Quotient	Eiweißgehalt im Liquorpunktat (in mg/dl)		
	< 40	40-50	≥ 50
nicht pathologisch ($<0,68$)	15 (18,3%)	4 (9,0%)	9 (19,5%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	3 (3,7%)	2 (4,5%)	0 (0%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	64 (78,0%)	38 (86,5%)	37 (80,5%)
Gesamt	82 (100%)	44 (100%)	46 (100%)

Tabelle 10: Der Liquor-Serum-Quotient bezogen auf den Gesamteiweißgehalt des Liquorpunktates bei 172 Multiple Sklerose-Kranken

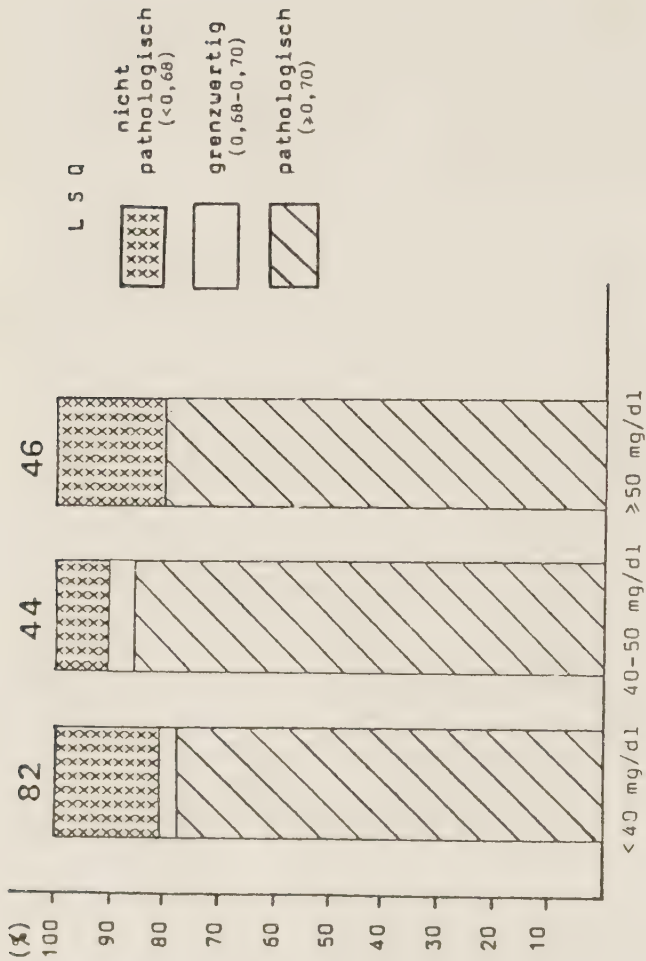


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten

in Abhängigkeit vom Gesamteiweißgehalt im Liquorpunktat

44 Patienten (25,6%) zeigten einen grenzwertigen Eiweißgehalt im Liquor (40 bis 50 mg/dl), ihr LSQ fiel in 86% (38 Patienten) in den pathologischen Bereich.

Bei dem Rest der Patienten (26,7%) lag der Eiweißgehalt in Höhe oder oberhalb von 50 mg/dl. Ihr LSQ ergab in 80,5% (37 Patienten) einen pathologischen Befund (Abbildung 9).

Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests läßt sich bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 1,283, $p < 0,05$) die Unabhängigkeit der LSQ von der Höhe des Gesamteiweißgehaltes im Liquorpunktat erweisen.

4.9. Liquor-Serum-Quotient und visuell evozierte corticale Potentiale

Aus dem bearbeiteten Krankengut von insgesamt 172 Erkrankungsfällen wurde bei 123 Patienten eine VECP durchgeführt.

Die VECP ergab bei 71 Patienten (57,7%) ein- oder beidseitig verzögerte Latenzzeiten, bei den restlichen 52 Patienten (42,3%) waren die Befunde zum

Zeitpunkt der ersten Lumbalpunktion (noch) normal (Tabelle 11).

Eine Übereinstimmung der Ergebnisse des pathologischen LSQ mit den pathologischen VECF war in 83,1% der Fälle (59 Patienten) zu erkennen.

Andererseits lag der LSQ bei den Patienten mit normalen VECF in 78,9% (41 Patienten) im pathologischen Bereich (Abbildung 10).

Liquor-Serum- Quotient	VECF	
	pathologisch	nicht pathologisch
nicht pathologisch ($<0,68$)	10 (14,1%)	9 (17,3%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	2 (2,8%)	2 (3,8%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	59 (83,1%)	41 (78,9%)
Gesamt	71 (100%)	52 (100%)

Tabelle 11: Der Liquor-Serum-Quotient und der VECF-Befund bei 123 Multiple Sklerose-Kranken

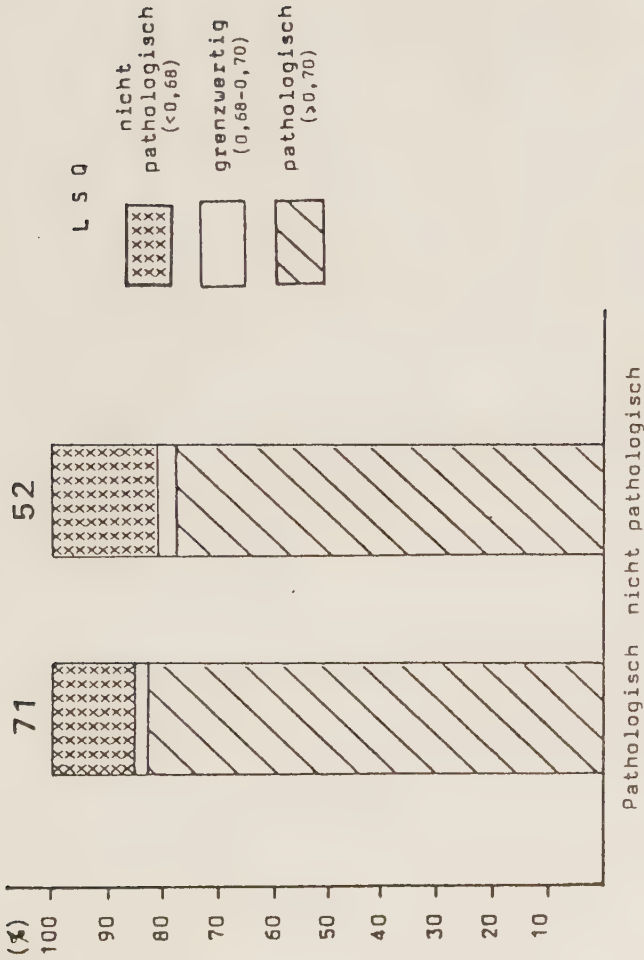


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom VECF-Befund

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, daß der prozentuale Anteil des normalen und pathologischen LSQ bei einem Signifikanzniveau von 5% (Chi-Quadrat = 0,356, $p < 0,05$) unabhängig vom VEECP-Befund ist.

4.10. Liquor-Serum-Quotient und craniale Computertomographie

Liquor-Serum- Quotient	CCT	
	pathologisch	nicht pathologisch
nicht pathologisch ($< 0,68$)	8 (12,0%)	15 (24,6%)
grenzwertig ($0,68-0,70$)	2 (3,0%)	2 (3,3%)
pathologisch ($\geq 0,70$)	57 (85,0%)	44 (72,1%)
Gesamt	67 (100%)	61 (100%)

Tabelle 12: Der Liquor-Serum-Quotient und der
CCT-Befund bei 128 Multiple Sklerose-
Patienten

Von den 172 lumbalpunktierten Patienten wurden bei 128 Kranken eine CCT durchgeführt.

In der Tabelle 12 sind pathologische und normale Befunde von LSQ und CCT gegenübergestellt.

52,3% der Untersuchten (67 Patienten) wiesen einen pathologischen CCT-Befund auf. In 85% der Fälle (57 Patienten) war eine Übereinstimmung des pathologischen CCT-Befundes mit dem pathologischen LSQ zu verzeichnen.

Bei 61 Patienten (47,7%) war das Computertomogramm unauffällig, jedoch hatten 44 Patienten (72,1%) einen pathologischen LSQ (Abbildung 11).

Die vergleichende Analyse der obengenannten Gruppen anhand des Chi-Quadrat-Tests zeigt, daß bei einem Signifikanzniveau von 5% ($\text{Chi-Quadrat} = 3,213$, $p < 0,05$) die Häufigkeit des normalen und pathologischen LSQ unabhängig vom CCT-Befund ist.

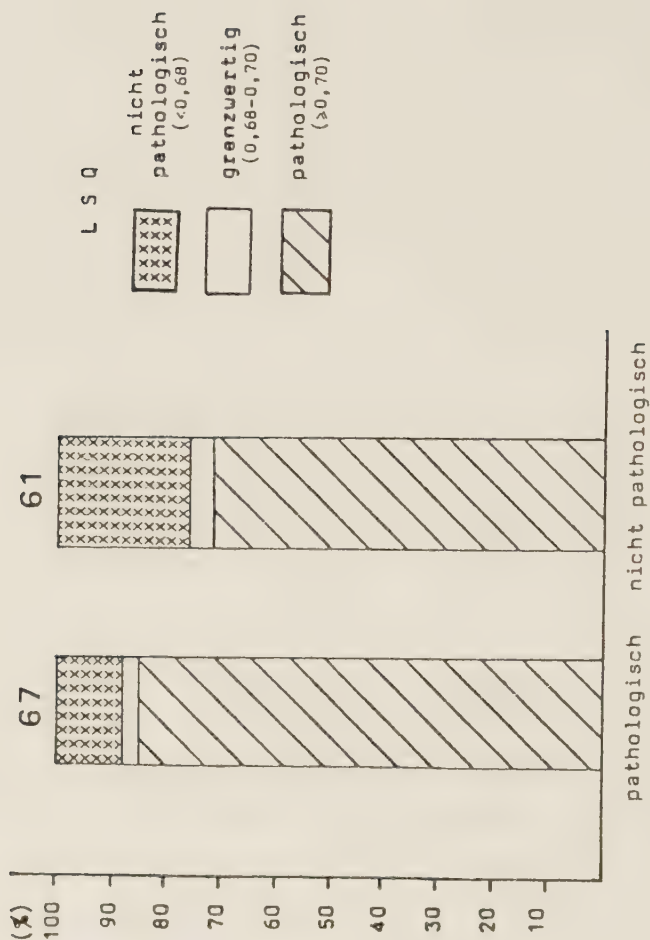


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Liquor-Serum-Quotienten
in Abhängigkeit vom CCT-Befund

4.11. Therapie

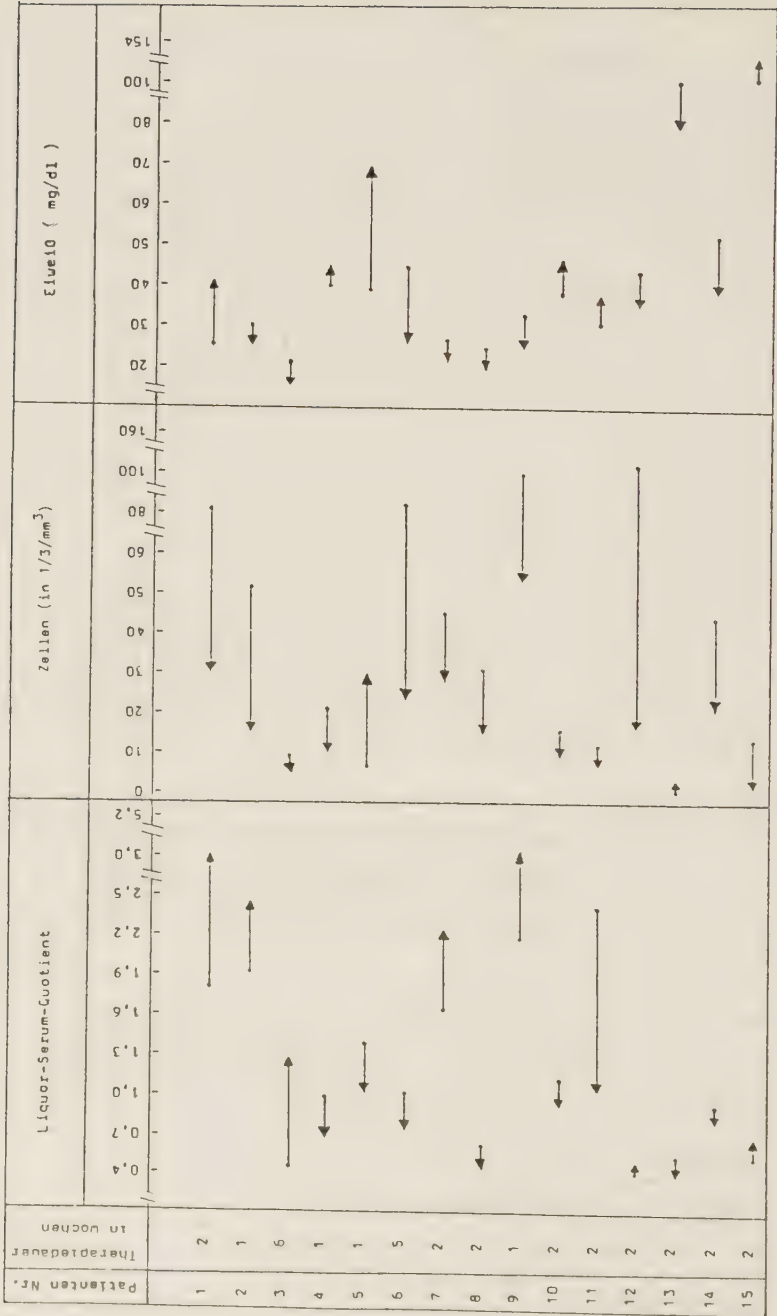
Von insgesamt 172 Patienten wurden bei 39 gegen Ende der stationären Behandlung einer zweiten Lumbalpunktion zugeführt. Fünfzehn Patienten waren mit Corticosteroiden allein und acht mit Corticosteroiden und Azathioprin für eine Dauer von einem bis sechs Wochen behandelt worden.

4.11.1. Therapie mit Corticosteroiden

Im allgemein wurde eine viertägige Stoßtherapie mit 80 mg Ultralan^R durchgeführt, gefolgt von einer Reduzierung der Dosis um 5 mg pro Tag. In einzelnen Fällen erfolgte die Reduzierung etwas später.

Die Abbildung 12 stellt die Veränderung des Liquorbefundes bei fünfzehn Patienten vor und nach der Therapie mit Ultralan^R dar.

In acht Fällen (53%) kam es zu einer leichten bis mäßigen Verringerung des LSQ. Bei fünf Patienten hiervon lagen die Werte jedoch weiterhin im pathologischen Bereich. Bei den restlichen sieben Fällen kam es zu einem Anstieg des LSQ.



—= vor der Therapie ◄= nach der Therapie

Abbildung 12: Liquorbefund bei 15 MS-Patienten vor und nach der Therapie mit Ultralan^R

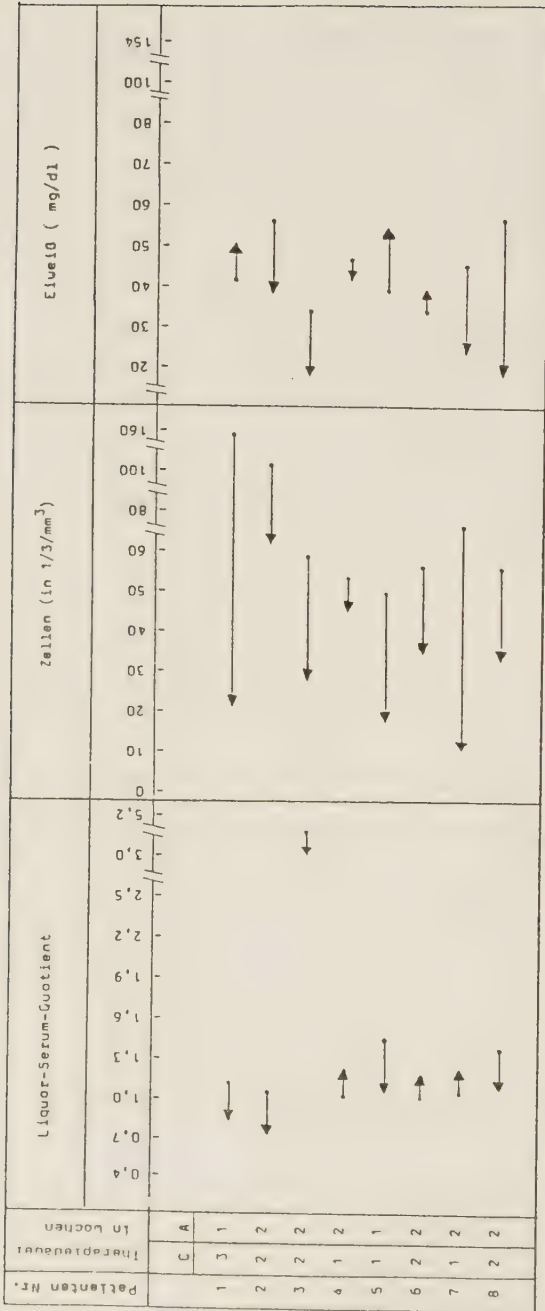
Einen Rückgang der Pleozytose zeigten 13 Patienten (86%). Bei vier von ihnen blieb jedoch die Zellzahl im pathologischen Bereich. Bei den restlichen zwei Kranken kam es zu einem Anstieg der Zellzahl im Liquor.

Bei neun Patienten (60%) ging der Eiweißgehalt im Liquorpunktat mäßig zurück. Er blieb bei einem Patienten weiterhin im pathologischen Bereich. Bei den restlichen sechs Patienten kam es zu einem Anstieg des Eiweißgehaltes, jedoch lag der Proteingehalt im Liquor in vier Fällen noch im Normbereich.

4.11.2. Therapie mit Corticosteroiden und Azathioprin

Bei acht Patienten wurde eine Kombinationstherapie mit Ultralan^R und Imurek^R durchgeführt. Die Anfangsdosis von Imurek^R lag bei 50 mg pro Tag und wurde später auf 30 mg reduziert. Die Corticosteroidtherapie unterschied sich nicht von der der Patienten mit alleiniger Therapie mit Ultralan^R.

Die Abbildung 13 stellt die Liquorveränderungen bei acht Patienten vor und nach der Kombinationstherapie mit Ultralan^R und Imurek^R dar.



C = Corticosteroid A = Azathioprin
 == vor der Therapie == nach der Therapie

Abbildung 13: Liquorbefund bei 8 Multiple Sklerose-Patienten vor und nach der Therapie mit Ultralan^R und Imurek^R

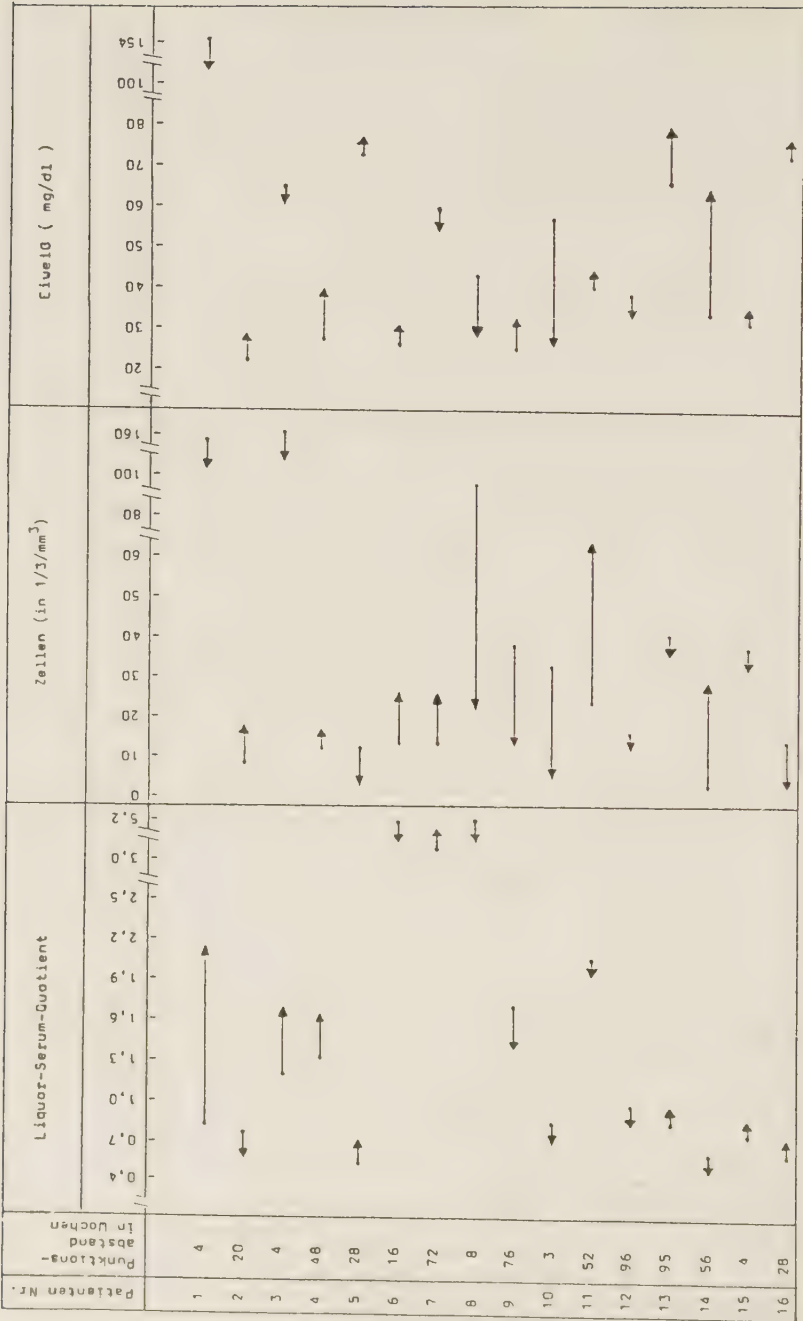
Ein Rückgang des LSQ war bei fünf Patienten zu verzeichnen.(63%); jedoch blieben alle Werte weiterhin im pathologischen Bereich. Bei den restlichen drei Patienten kam es zu einem Anstieg des LSQ.

Bei allen acht Patienten ging die Pleozytose zurück; in zwei Fällen normalisierte sich die Zellzahl wieder.

Einen Rückgang des Eiweißgehaltes im Liquor konnte man bei fünf Kranken beobachten (63%). Bei zwei von ihnen normalisierten sich die Werte. Bei drei Patienten kam es zu einem Anstieg des Eiweißgehaltes.

Zum Vergleich dieser Ergebnisse soll die Abbildung 14 dienen: es handelt sich dabei um die Liquorveränderungen von 16 Patienten, bei denen eine zweite Lumbalpunktion durchgeführt worden war, ohne daß eine medikamentöse Therapie mit Ultralan^R oder Ultralan^R und Imurek^R zwischen den beiden Punktionen erfolgt war.

Bei den unbehandelten Patienten ergab sich bei der zweiten Punktion ein Rückgang des LSQ in acht Fällen (50%); nur zwei LSQ-Werte lagen annähernd im Normbereich. Bei den restlichen acht Fällen kam es zu einem Anstieg des LSQ.



←= 1. Lumbalpunktion ↓= 2. Lumbalpunktion

Abbildung 14: Liquorbefund bei 16 Multiple Sklerose-Patienten ohne Therapie

Ein Rückgang der Zellzahl konnte in zehn Fällen festgestellt werden (63%), wobei drei dieser Werte im Normbereich lagen. Ein Anstieg der Zellen wurde bei den restlichen sechs Patienten beobachtet, wobei es nur in einem Fall zu einem starken Anstieg kam.

Nur sechs Patienten hatten bei der zweiten Lumbalpunktion einen niedrigeren Eiweißgehalt im Liquor als bei der ersten Punktion. Bei den restlichen zehn Patienten kam es zu einem mäßigen Anstieg des Eiweißgehaltes.

5. DISKUSSION

Der Liquorbefund bei der Multiplen Sklerose ist hinsichtlich des Immunglobulin-G und der Anzahl der Zellen von besonderer Bedeutung. Er reflektiert die pathologischen Vorgänge im Hirngewebe und unterstützt die Annahme der intrathekalen Immunglobulinbildung (TOURTELLOTE u. PARKER, 1966; COHEN u. BANNISTER, 1967; LUMSDEN, 1971; LINK, 1972; VADVIK u. RESKE-NIELSEN, 1972).

Zur Unterscheidung von intrathekal gebildetem IgG von durch eine Schrankenstörung erhöhtem IgG im Liquor definierten TIBBLING et al im Jahre 1977 den Liquor-Serum-Quotienten (LSQ). Ein erhöhter LSQ ist mit intrathekalen IgG-Synthese gleichzusetzen.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit der Frage auseinander, ob es eine statistisch relevante Beziehung zwischen dem pathologischen LSQ und anderen klinischen und diagnostischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Dauer und Verlaufsformen der Erkrankung, Zeitpunkt der diagnostischen Lumbalpunktion, Zellzahl und Eiweißgehalt im Liquor, VECP und CCT gibt.

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von 172 Patienten der Neurologischen Abteilung des Kranken-

hauses München-Harlaching, die in einem Zeitraum von 5 Jahren untersucht worden waren.

Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zwischen dem 18. und dem 70. Lebensjahr.

In der vorliegenden Studie wurde ein LSQ 0,68 als nicht pathologisch, ein Wert von 0,68 - 0,70 als grenzwertig und von 0,70 als sicher pathologisch angesehen.

Die eigenen Toleranzbereiche stimmen hinreichend mit den Literaturangaben überein. Als Normwert setzte OLSSON u. PETTERSON (1976) 0,26 - 0,66, LINK et al. (1979) 0,32 - 0,70 und EEG-OLOFSSON et al. (1981) 0,70 an. POLONI et al. (1979) definierten 0,60 als Normwert, 0,60 - 0,70 als Grenzwert und 0,70 als pathologisch.

Sowohl die Studie von LINK u. TIBBLING (1977) und LINK et al. (1977a) als auch die Ergebnisse dieser Studie zeigten, daß bei der Multiplen Sklerose die pathologischen LSQ-Werte meist deutlich bis stark erhöht waren (75% der Patienten dieser Studie hatten einen LSQ-Wert über 1), weshalb die unterschiedlichen Definitionen des Normbereiches für den LSQ eine zu vernachlässigende Rolle spielten.

Innerhalb des Gesamtkollektivs von 172 Kranken, von denen 52,2% an einer gesicherten Multiplen Sklerose litten, lagen bei 139 Patienten (80,8%) der LSQ im pathologischen Bereich. Fünf Patienten (2,9%) zeigten einen grenzwertigen und 28 Patienten (16,3%) einen nicht pathologischen LSQ.

88,4% der klinisch gesicherten Multiple Sklerose-Kranken zeigten einen pathologischen LSQ in Höhe von oder größer als 0,70. Die Patienten, bei denen die Diagnose nur wahrscheinlich waren, zeigten in 71,5% einen pathologischen LSQ.

Bezüglich der klinisch gesicherten Multiplen Sklerose decken sich die Ergebnisse dieser Studie weitgehend mit den Angaben der Literatur. LINK u. TIBBLING (1977) sowie TIBBLING et al. (1977) fanden in 86% der Multiple Sklerose-Patienten einen erhöhten LSQ-Wert. CHRISTENSEN et al. (1978) berichteten von 77%, EICKHOFF et al. (1977) von 83% und OLSSON u. PETTERSON (1976) von 88% pathologischen LSQ.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob das Alter der Patienten eine Auswirkung auf den Prozentsatz pathologischer LSQ-Werte hat. Hierbei wurde der Altersberechnung der Zeitpunkt der ersten diagnostischen Lumbalpunktion zugrundegelegt. Es konnte

keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Alter und pathologischen LSQ-Werten festgestellt werden. Der höhere prozentuale Anteil an pathologischen LSQ-Werten bei den Patienten unter 20 Jahren und über 60 Jahren konnte wegen der zu kleinen Fallzahlen statistisch nicht gesichert werden.

Auch SCHÄDLICH und Mitarbeiter (1984) beobachteten eine höhere Immunglobulinproduktion bei Kranken über 50 Jahren, jedoch war kein signifikanter Unterschied zu den übrigen Altersgruppen nachweisbar. Ähnliche Beobachtungen machten HERSCHEY u. TROTTER (1980) und einige andere Autoren (LIVREA et al., 1971; SCHULLER u. SAGER, 1983).

Dagegen konnten TOURTELLOTTE u. MA (1978) berichten, daß bei ihrem Patientenkollektiv die Liquor-IgG-Konzentration bei den älteren Patienten im Durchschnitt signifikant höher lag als bei den jüngeren Patienten.

SCHRADER beobachtete schon 1953, daß bei der Mehrzahl der Multiple Sklerose-Patienten der Krankheitsbeginn zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr liegt, weshalb er dieser Zeitabschnitt auch als "Prädilektionsalter" der Multiplen Sklerose bezeichnete.

Von den hier untersuchten 172 Patienten befanden sich 55,8% zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zwischen dem 21. und dem 40. Lebensjahr. Es stellte sich heraus, daß nur 12,9% des Krankengutes zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion ein Alter über 50 Jahren aufwies. Allerdings ist zu erwähnen, daß bei dieser Altersangabe die Zeitspanne zwischen der Manifestation der ersten klinischen Symptome und der Liquoruntersuchung nicht berücksichtigt wurde.

Die Tendenz des eigenen Ergebnisses stimmt mit den Beobachtungen von FIRNHABER (1971) und POSER et al. (1981) überein, daß die Häufigkeit von Neuerkrankungen an Multipler Sklerose nach dem 50. Lebensjahr stark abnimmt.

Weitgehend Übereinstimmend wird in der Literatur festgestellt, daß die Multiple Sklerose bei Frauen wesentlich häufiger vorkommt als bei Männern (POECK u. MARKUS, 1964; PERCY et al., 1971; LHERMITTE et al., 1973). Der Anteil der weiblichen Patienten am Gesamtkrankengut in dieser Studie betrug entsprechend 69,8%; der der männlichen Patienten 30,2%.

In prospektiven epidemiologischen Studien liegt das Geschlechtsverhältnis bei 1,7 : 1 (BROMAN et al., 1972; WIKSTRÖM et al., 1977). LEIBOWITZ et al. (1964)

machen Unterschiede in der Verteilung der Bevölkerungsstruktur mit einem in der Regel leichten Frauenüberschuß dafür verantwortlich, die genaue Ursache bleibt jedoch ungeklärt.

Der LSQ lag bei den Frauen in 82,5% und bei den Männern in 76,9% im pathologischen Bereich.

Im Hinblick auf den LSQ wurde keine signifikante Abhängigkeit zwischen LSQ und Geschlecht festgestellt. Ähnliche Beobachtungen machten auch HERSCHEY u. TROTTER (1980) und LIVREA et al. (1981). Das Ergebnis stimmt ebenso mit der Beobachtung von SCHULLER u. SAGER (1983) überein, wobei diese die intrathekale IgG-Synthese mit Hilfe einer empirischen Formel berechneten.

Die Angaben über die Häufigkeit verschiedener Verlaufsformen schwanken in beachtlichen Grenzen. Der Grund mag in den uneinheitlichen Definitionen verwendeter Begriffe liegen. Die vorliegende Untersuchung ergab in 53,5% einen schubförmigen und in 26,2% einen chronisch-progredienten Verlauf. In 20,3% handelte es sich um die Erstmanifestation der Erkrankung, über deren weiteren Verlauf nicht in jedem Falle eine klare Aussage möglich erschien.

Grundsätzlich liegt die Vermutung nahe, daß die Multiple Sklerose mit zunehmendem Alter von der schubförmigen in eine chronisch-progrediente Verlaufsform übergeht. Die Annahme verschiedener Autoren (MÜLLER, 1961; GIOVANNUCCI, 1968; LEIBOWITZ u. ALTER, 1973), daß die primär chronisch-progrediente Verlaufsform bei Erkrankungsbeginn jenseits des dritten Lebensjahrzehntes häufiger ist als bei Beginn der Erkrankung im jugendlichen Alter, ist auch aus dem vorliegenden Krankengut ersichtlich.

Die Prädisposition des höheren Erkrankungsalters für die primär chronisch-progrediente Verlaufsform ist nach FOG u. LINNEMANN (1970) nur dadurch bedingt, daß bei manchen Patienten die schubförmigen Prozesse zunächst unbemerkt bleiben, da sie klinisch-stumme Regionen des Zentralnervensystems befallen oder in Vergessenheit geraten sind.

Der Anteil des pathologischen LSQ betrug bei den Kranken mit schubförmigen Verlauf 80,4%, bei den Kranken mit chronisch-progredienten Verlauf 82,2% und in der Gruppe, in der es um die Erstmanifestation der Erkrankung handelte, lag er bei 80%.

Im Gegensatz zu den 1983 von SCHULLER u. SAGER mitgeteilten Befunden ergab sich in der vorliegenden

Untersuchung keine signifikante Beziehung zwischen der Verlaufsform der Krankheit und der Häufigkeit pathologischer LSQ. SCHULLER u. SAGER (1983) fanden bei den Multiple Sklerose-Kranken mit chronisch-progredientem Verlauf eine durchschnittlich höhere IgG-Konzentration als bei den Patienten mit schubförmigen Verlauf. Dies läßt sich anhand des hier bearbeiteten Krankengutes nicht nachvollziehen.

Die Erkrankungsdauer sowie das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung ist naturgemäß von der Zusammensetzung des beobachteten Patientenkollektivs abhängig. Es wird in Statistiken, in denen überwiegend hospitalisierte Patienten erfaßt werden, wie in vorliegendem Fall, stets niedriger sein als in einem nicht ausschließlich stationären epidemiologischen Krankengut. Um eine Unterscheidung der frisch Erkrankten von den anderen Patienten zu ermöglichen, wurden die Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter einem Jahr in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion unter einem Monat,
2. Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zwischen einem und zwölf Monaten.

11% der Kranken wiesen eine Krankheitsdauer von weniger als einem Monat auf und 84,1% davon zeigten

einen pathologischen LSQ. Eine Krankheitsdauer zwischen einem und zwölf Monaten war bei 18,6% der Patienten zu verzeichnen; 75% davon zeigten einen pathologischen LSQ. Das Gros des Krankenkollektivs (70,4%) wies zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion eine Erkrankungsdauer von über zwölf Monaten auf. Der pathologische Anteil des LSQ lag hier bei 81,8%.

Wie schon von verschiedenen Autoren bestätigt wurde (TOURTELLOTTE et al., 1975; EICKHOFF et al., 1977; HERSCHEY u. TROTTER, 1980; LIVREA et al., 1981; SCHULLER u. SAGER, 1983; SCHÄDLICH et al., 1984), konnten auch in dieser Studie keine signifikante Abhängigkeit zwischen pathologischem LSQ und der Dauer der Erkrankung finden.

Im Rahmen dieser Studie waren 128 Patienten während eines akuten Krankheitsschubes punktiert worden und bei 44 Patienten war der Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Liquorpunktion chronisch-progredient. Unabhängig davon, ob die Liquoruntersuchungen im Schub oder während der chronischen Phase stattfanden, war der prozentuale Anteil des pathologischen LSQ weitgehend gleich (80,4% bzw. 81,8%).

In der Literatur wurde eine mononukleäre Pleozytose bei Multiple Sklerose-Patienten häufiger während der

akuten Exazerbation als während der Remission beobachtet (FREEMAN u. MERRITT, 1950; MÜLLER, 1951; LINK u. MÜLLER, 1971; OLSSON u. LINK, 1973); sie war jedoch insgesamt seltener als eine IgG-Erhöhung nachzuweisen.

Die vorliegende Untersuchung ergab in 30,2% der Fälle weniger als $10/3$ Zellen/mm³ und in 23,8% der Fälle $10/3$ bis $20/3$ Zellen/mm³. 40% des Patientenkollektivs zeigten eine sicher pathologisch erhöhte Zellzahl von $\geq 20/3$ Zellen/mm³ im Liquor.

In einem ähnlichen Rahmen wie diese Werte lagen auch die Ergebnisse anderer Autoren. SCHLIEP u.

FELGENHAUER berichteten von 50% Pleozytose bei ihren Multiple Sklerose-Kranken; LAUER (1984) gab 43% und TOURTELLOTTE (1970) 33% an.

Nach POSER und RITTER (1980) entspricht die Zellvermehrung dem Frühstadium eines Schubes bzw. geht dem klinischen Schub sogar voraus. MAZALTON und SIGWALD (1972) sind der Meinung, daß die Pleozytose sich oft schon zurückgebildet hat, bevor der klinische Schub abgeklungen ist. MÜLLER (1951) hat darauf hingewiesen, daß eine Pleozytose bei klinisch chronischem Verlauf weniger häufig auftritt. Bei den hier untersuchten Patienten mit chronisch-progressivem Krankheitsverlauf zeigten nur 35% eine Pleozytose; dagegen

wiesen die Patienten mit schubförmigen Verlauf in 50% der Fälle eine Zellvermehrung im Liquor auf. STECK und FLAUGERUES (1984) beobachteten in einer 41 Multiple Sklerose-Patienten einschließenden Studie bei 69% der Patienten mit schubförmigem Verlauf, aber nur bei 14% der Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf eine Pleozytose.

Auffallend ist, daß die Patienten mit einer pathologisch erhöhten Zellzahl im Liquor in 92,4% der Fälle auch einen pathologischen LSQ zeigten. Hierbei ergab sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der Liquorpleozytose und dem pathologischen LSQ ($p = 0,05$).

Gestützt wird diese Beobachtung vor allem durch Untersuchungen von CASTAIGNE et al. (1972), EICKHOFF et al. (1977), LAUER (1984) und WALKER et al. (1985). Alle obengennanten Autoren stimmten darin überein, daß zwischen dem Liquor-IgG und der Liquor-Zellzahl eine positive Korrelation existiert.

Nach TOURTELLOTTE und PARKER (1967) und LINK (1972) enthält das Hirngewebe von Multiple Sklerose-Kranken eine abnorm hohe IgG-Konzentration. Den Untersuchungen von COHEN und BANNISTER (1967) zufolge können Liquorzellen zwar IgG synthetisieren, sie stellten jedoch

die Hypothese auf, daß das im Zentralnervensystem produzierte IgG zum großen Teil nicht von Plasmazellen und transformierten Lymphozyten des Liquors stamme, sondern aus dem Hirnparenchym (TOURTELLOTTE, 1970).

In ihren früheren Studien berichteten TOURTELLOTTE und andere Autoren über einen Konzentrationsgradienten für IgG zwischen den entzündlichen Parenchymherden, der gesunden weißen Substanz des Gehirns und dem Liquor (TOURTELLOTTE u. PARKER, 1966; 1967; SIMPSON et al., 1969; LUMSDEN, 1971; TAVOLATO, 1975; WOYCIECHOSKA u. BRZOSKO, 1977). Sie unterstützten das zuerst von KABAT et al. (1942) postulierte Konzept, daß der abnorm erhöhte Liquor-Gammaglobulin-gehalt durch Diffusion von lokal synthetisiertem Gammaglobulin aus dem Hirnparenchym in den Liquor zustandekomme.

Es ist durchaus möglich, daß der Großteil des im Liquor nachgewiesenen IgG aus dem entzündlich veränderten Gewebe, den Plaques kommt, und nur zu einem kleinen Teil von den Liquorzellen gebildet wird. Sonst müßte eine Pleozytose genauso häufig wie ein pathologischer LSQ nachweisbar sein; in dieser Untersuchung zeigten 80% der Kranken einen pathologischen LSQ, dagegen nur 40% eine Pleozytose.

Ein typischer Befund für die Multiple Sklerose ist ein normales oder leicht erhöhtes Gesamtprotein im Liquor, das erst durch die Auftrennung in seine verschiedenen Subfraktionen für die Diagnostik Bedeutung gewinnt. Dies geschieht durch die Isoelektrische- bzw. die Agargel-Elektrophorese, welche die Fraktionierung der Immunglobuline erlauben. Die sich dabei ergebenden oligoklonalen Banden sind je nach Methode und Untersuchungsgut in 45% bis über 90% der untersuchten Proben von Multiple Sklerose-Patienten nachzuweisen (SCHMID u. NEUMANN, 1978; THOMPSON et al., 1979). Bei dem in dieser Studie analysierten Patientengut wurden die oben erwähnten Untersuchungen nicht routinemäßig durchgeführt, weshalb keine eigene Aussage möglich ist.

Die Bestimmung des Gesamtproteins im Liquor ergab bei dem Großteil des hier untersuchten Krankengutes (47,7%) einen normalen Eiweißgehalt von weniger als 40 mg / dl; 25,6% zeigten einen grenzwertigen Eiweißgehalt von 40 bis 50 mg / dl. Einen sicher pathologischen Eiweißgehalt im Liquor von 50 mg / dl oder mehr wiesen nur 26,2% der Patienten auf. Im vorliegenden Krankengut war der prozentuale Anteil pathologischer LSQ in den Patientengruppen mit normalem, grenzwertigem und pathologischem Eiweißgehalt weitgehend gleichmäßig verteilt (78%, 86,5%

bzw. 80,5%). Es war keine statistisch relevante Abhängigkeit zwischen dem pathologischen LSQ und dem Eiweißgehalt im Liquor nachweisbar.

WALKER et al. (1985) berichteten in einer 120 Multiple Sklerose-Patienten umfassenden Studie über einen erhöhten Gesamtproteingehalt im Liquor von über 40 mg / dl bei 58% der Patienten.

Zielsetzung für die Durchführung von VECF bei Multiple Sklerose-Kranken ist zum einen die Objektivierung manifester Sehstörungen bei akuter oder abgelaufener Optikusneuritis und deren Verlaufskontrolle, zum anderen der Nachweis von klinisch stummen aber diagnostisch wichtigen Herden im Verlauf der Sehbahn. Gerade im Initialstadium einer Multiplen Sklerose ist die Diagnose aus dem klinischen Befund und der Anamnese oft allein zu stellen. In diesem Stadium der Erkrankung ist bereits der Nachweis eines zweiten Schädigungsortes von großer Bedeutung zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose.

Bei 123 Patienten war eine VECF-Bestimmung durchgeführt worden. Im vorliegenden Untersuchungsmaterial waren deutlich verlängerte VECF-Latenzen bei 57,7% der Patienten nachweisbar. 83,1% von ihnen zeigten gleichzeitig auch einen pathologischen LSQ. Bei 42,3%

der Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung einen normalen VEECP-Befund hatten, ließen jedoch 78,9% einen pathologischen LSQ erkennen. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war jedoch statistisch nicht signifikant. Allerdings stellt sich die Frage, ob mit der Krankheitsdauer nicht auch die Häufigkeit pathologischer VEECP-Befunde zunimmt.

Die Angaben zur Häufigkeit pathologischer VEECP bei Multiple Sklerose-Patienten schwanken in der Literatur je nach Zusammensetzung des Krankenkollektivs und der angewandten Methode. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich weitgehend mit den Ergebnissen von MASTAGLIA et al. (1976; 1977) : 51%, HENNERICI et al. (1977) : 61%, MATTHEWS et al. (1977) : 68% und ASSELMAN et al. (1975) : 69%.

Die craniale Computertomographie vermag sowohl morphologische als auch gewebliche Veränderungen im Gehirn darzustellen und diese, - da sich die Krankheitsherde in der Regel vom umliegenden Gewebe hinsichtlich der Dichte unterscheiden - in Form von hyperdensen oder hypodensen Zonen sichtbar zu machen. Isodense Bereiche ebenso wie sehr kleine Herde können sich dem computertomographischen Nachweis entziehen. Das Verfahren ist auch zum Nachweis klinisch okkulten und frischer

Entmarkungsherde geeignet und kann daher zur Beurteilung der Prozeßaktivität und zum Nachweis einer Dissemination dienen. Ebenso kann die auch bei der Multiplen Sklerose vorkommende Hirnatrophie dargestellt werden.

DAVIS et al. (1976) berichteten von einem Patienten, der bei der ersten Untersuchung im CCT einen Herd mit Kontrastmittelanreicherung aufwies, der in Relation zur Klinik stand. Es handelte sich um einen frischen Schub einer Multiplen Sklerose. Zwei Wochen später war dieser Bezirk isodens, vier Monate später hypodens. Ähnliches wurde auch von ALTA (1978) beobachtet. Er erklärte diese Kontrastmittele extravasate als Folge von lokalen Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

HORNIG et al. (1984) zeigten, daß mittels der NMR-Tomographie ebenfalls Entmarkungsherde dargestellt werden können. Die NMR-Tomographie hat den Vorteil, daß der Patient weder durch intravenöse Kontrastmittelgabe noch durch radioaktive Strahlung belastet wird, sodaß die CCT eventuell in absehbarer Zeit von der NMR-Tomographie ersetzt werden können.

Bei 128 Patienten des hier untersuchten Krankenkollektivs wurde ein Computertomogramm durchgeführt.

52,3% der Patienten wiesen einen pathologischen CCT-Befund auf, davon 85% gleichzeitig einen pathologischen LSQ. Dieser war bei den Patienten mit normalem CCT-Befund in 72,1% nachweisbar. Obwohl eine Tendenz erkennbar war, daß mit den pathologischen CCT-Befunden auch der Prozentsatz pathologischer LSQ-Werte anstieg, ließen die beiden Parameter keine statistisch signifikante Abhängigkeit erkennen. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß es meist mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einer deutlichen Häufigkeitszunahme pathologischer CCT-Befunde kommt, wobei auch die cerebrale Atrophie eine wichtige Rolle spielt.

Eine signifikante Aussage über den Vergleich der Liquorbefunde vor und nach Therapie mit Corticosteroiden oder Corticosteroiden und Azathioprin war in dem vorliegenden Patientenkollektiv aus folgenden Gründen erschwert:

1. Nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten wurde eine sich an die Therapie anschließende Kontrollpunktion durchgeführt,
2. Die medikamentöse Behandlung wurde über unterschiedlich lange Zeiträume durchgeführt,
3. Der zeitliche Abstand zwischen erster und zweiter Lumbalpunktion wies eine große Variationsbreite auf.

Die obengennannten Punkte sollten bei der Beurteilung der Therapieergebnisse berücksichtigt werden.

Ein Rückgang des LSQ wurde unter der Therapie mit Corticosteroiden in 53% (8 Patienten) beobachtet. Bei fünf von ihnen lagen die Werte nach wie vor im pathologischen Bereich. Bei den restlichen sieben Patienten stieg der LSQ an (Abbildung 12).

Unter der Kombinationstherapie mit Corticosteroiden und Azathioprin ging der LSQ in 63% der Fälle (5 Patienten) zurück, bei zwei von ihnen normalisierte sich der LSQ. Bei den restlichen drei Patienten stieg der LSQ an (Abbildung 13). Ohne medikamentöse Therapie mit Corticosteroiden und oder Azathioprin kam es bei acht Patienten (50%) bei der zweiten Lumbalpunktion zu einem Rückgang des LSQ; bei den restlichen acht war der zweite Wert höher als der Ausgangswert (Abbildung 14).

Die Veränderung der Pleozytose war dem gegenüber aussagekräftiger. Unter der Kombinationstherapie mit Corticosteroiden und Azathioprin ging bei allen Kranken der LSQ zurück, wogegen es unter alleiniger Therapie mit Corticosteroiden nur bei 86% (13 Kranken) zu einem Rückgang der Zellzahl kam (Abbildung 12; 13).

Bei den nicht therapierten Patienten waren die Zellzahlen bei der zweiten Lumbalpunktion in 63% der Fälle (10 Patienten) kleiner als die ersten Meßwerte; die restlichen 37% zeigten einen Anstieg der Zellen.

Unter der Kombinationstherapie bzw. unter der alleinigen Therapie mit Corticosteroiden verringerte sich der Eiweißgehalt im Liquorpunktat etwa gleichmäßig (63% bzw. 60%). Dies war bei den nicht therapierten Patienten nur in 38% der Fall.

Die Ergebnisse zeigten, daß sich der Liquorbefund einschließlich LSQ unter der Kombinationstherapie (Corticosteroiden und Azathioprin) deutlich bessert als unter alleiniger Therapie mit Corticosteroiden.

In der zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich keine Hinweise auf einen Rückgang des LSQ unter der Therapie mit Corticosteroiden und oder Azathioprin.

Diese Beobachtung sollte durch umfassendere Studien ergänzt und kontrolliert werden. Das vorliegende Krankengut war zahlenmäßig zu gering um eine statistische Berechnung durchführen zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sucht Antwort auf die Frage, ob bei Multiple Sklerose-Kranken eine Abhängigkeit des Liquor-Serum-Quotienten (LSQ) von verschiedenen klinischen Parametern besteht, vom Krankheitsverlauf, sowie von den ergänzenden Untersuchungsergebnissen, insbesondere visuell evozierten corticalen Potentialen (VECP), cranialer Computertomographie (CCT) und den übrigen Liquorparametern : Zellzahl und Gesamteiweiß.

Ausgewertet wurden die Befunde und Daten von insgesamt 172 Kranken, 120 Frauen und 52 Männern im Alter zwischen dem 18. und dem 70. Lebensjahr.

In 95 Fällen wurde die Diagnose Multiple Sklerose als gesichert, in 77 Fällen als wahrscheinlich angesehen.

Der LSQ war bei 88,4% der gesicherten Fälle pathologisch und bei 71,5% der Verdachtsfälle, insgesamt somit bei 80,8% aller Kranken.

Eine eindeutige Beziehung ließ sich dabei nicht nachweisen zwischen normalem oder pathologischem LSQ und

1. dem Lebensalter der Kranken

2. dem Geschlecht
3. dem Krankheitsverlauf
 - a) schubförmig
 - b) chronisch-progredient
 - c) Erstmanifestation der Erkrankung
4. der Krankheitsdauer und dem Zeitpunkt der Lumbalpunktion
5. dem Liquoreiweißgehalt
6. einem pathologischen oder normalen VECP
7. einem pathologischen oder normalen CCT

Einzig zeigte sich eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen einer pathologischen Liquorzellerhöhung und dem pathologischen LSQ. Die Tatsache, daß nur 40% der untersuchten Kranken eine Pleozytose erkennen ließen, doch 80,8% einen pathologischen LSQ, könnte die Annahme von TOURTELLOTTE (1970) stützen, daß von dem intrathekal gebildeten IgG nur einen Teil von den im Liquor vorhandenen Zellen produziert wird.

Eine weitgehende Übereinstimmung pathologischer Befunde ergab sich zwischen LSQ und

1. pathologischem CCT (85%)
2. pathologischem VECP (83,1%).

Die gemeinsame Berücksichtigung dieser vier Parameter

(LSQ, Liquorpleozytose, VECF und CCT) ergibt eine hohe Treffsicherheit der Diagnose.

Dabei konnten die Ergebnisse des Nachweises oligoclonaler Banden im Liquor und der NMR-Diagnostik noch nicht berücksichtigt werden, da diese Untersuchungen erst neuerdings in die Routinediagnostik Eintritt fanden.

In 23 Fällen erfolgte eine Kontrolle der Liquorbefunde nach einer mehrwöchigen Therapie mit Corticosteroiden oder mit einer Kombination von Corticosteroiden und Azathioprin. Dabei kam es in 8 von 15 Fällen unter Corticosteroiden zu einer Rückbildung des LSQ (in 3 Fällen zu einer Normalisierung des initial pathologischen Wertes) und unter der Kombination von Corticosteroiden und Azathioprin in 5 von 8 Fällen (in allen Fällen blieben die Werte jedoch im pathologischen Bereich).

Entsprechende Beobachtungen wurden bisher in der Literatur nicht mitgeteilt. Das vorliegende Krankengut reicht für eine eindeutige Aussage noch nicht aus.

Ergebnisse über den LSQ nach oder unter einer Behandlung mit Cytostatika liegen bisher nicht vor.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ACHENSON, E.D. (1977):

Epidemiology of multiple sclerosis. Brit.
med. Bull. 33 : 9-14.

AITA, J.F. (1978):

Cranial computerised tomography and multiple
sclerosis. Concise clinical Neurology Review
11 : 74.

ANTEL, J.P., RICHMAN, D.P., MEDORF, E.M., ARNASON,
G.B.W. (1978):

Lymphocyte function and the role of regulator
cells in multiple sclerosis. Neurology 28 : 106.

ASSELMAN, P., CHADWICK, D.W., MARSDEN, C.D. (1975):

Visuellevoiced responses in the diagnosis and
management of patients suspected of multiple
sclerosis. Brain 98 : 261-82.

BAUER, H.J., FIRNHABER, W. (1963):

Zur Leistungsprognose Multiple-Sklerose-
Kranker. Dtsch. med. Wschr. 88 : 1357-63.

BAUER, H.J. (1985):

Ergebnisse der internationalen Multiple-
Sklerose-Forschung. WMW 1/2 : 2-5.

BAY, E. (1975):

Diagnostische Probleme der Multiple Sklerose.
In: Multiple Sklerose, hrsg. von Bronisch,
F.W., Enke Verlag Stuttgart. S. 1-8.

BERG, O., KÄLLEN, B. (1965):

Studies of experimental allergic encephalo-
myelitis and multiple sclerosis with aid of
glial cell culture. Acta neurol. Scand. 41 : 625.

BROMAN, T., ANDERSEN, O., BERGMAN, L. (1972):

MS in Göteborg. Manuscript. International s
symposium on multiple sclerosis, Göteborg. p.1.

CALA, L.A., MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L. (1978):

Computerised tomography of brain and optic
nerve in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci.
36 : 411-26.

CARSWELL, R. (1938):

Pathological Anatomy. Illustrations of
elementary forms of diseases. Chapter on
"Atrophy", Plate IV. Longmann, Orme, Brown,
Green. London.

CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., SCHULLER, E., LORIDAN, M.,

DELOCHE, G., DUMAS, Y., DELASNERIE, N. (1972):

Symptomatic and prognostic value of electro-
phoretic analysis of cerebrospinal fluid
proteins in multiple sclerosis. Academic
Press New York. p. 164-85.

CHARCOT, J.M. (1868):

Histologie de la sclerose en plaques. Gaz.
Hosp. Paris 41 : 554.

CHRISTENSEN, O., CLAUSEN, J., FOG, T. (1978):

Relationships between abnormal IgG index,

oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis.

J. Neurol. 218 : 237-44.

COHEN, S., BANNISTER, R. (1967):

Immunoglobulin synthesis within the central nervous system in disseminated sclerosis.

Lancet 1 : 366-67.

COIN, C.G., HUCKS-FOLLISS, A. (1979):

Cervical computed tomography in multiple sclerosis with spinal cord involvement.

J. Comp. Ass. Tomogr. 3 : 421.

CRUVEILHIER, J. (1842):

Anatomie pathologique du corps humain. Vol. 2, Livraison 52, Plate 2, Bailliere, Paris.

DAVIS, K.R., et al. (1976):

Some limitations of computed tomography in the diagnosis of neurological disease. Am.

J. Roentgenol. 1927 : 111.

DEAN, G. (1975):

In: Multiple sclerosis research, hrsg. von Davidson, A.N., Humphrey, J.H., Liversedge, A.L., Elsevier Amsterdam New York. p. 39.

DELPECH, B., LICHTBLAU, E. (1972):

Etude quantitative des Immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalo-rachidien.

Clin. Chim. Acta 35 : 15-23.

EEG-OLOFSSON, O., LINK, H., WIGERTZ, A. (1981):

Concentrations of CSF proteins as a measure of blood brain barrier function and synthesis of IgG with in the CNS in "normal" subjects from the age of 6 months to 30 years.

Act. Paed. Scand. 70 : 167.

EICKHOFF, K., WIKSTÖM, J., POSER, S., BAUER, H. (1977):

Protein profil of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis with special reference to the function of the blood brain barrier. J. Neurol. 214 : 207-15.

FIRNHABER, W. (1971):

Die praktische Bedeutung klinisch statistischer Untersuchungen bei Multipler Sklerose. Med. Klin. 66 : 1079-85.

FOG, T. (1964):

On the vessel-plaque relationships in the brain in multiple sclerosis. Acta neurol. scand. 40, Suppl. 10 : 9-15.

FOG, T., LINNEMANN, F. (1970):

The course of multiple sclerosis with computer-designed curves. Acta neurol. scand. 46, Suppl. 47 : 1-175.

FOG, T. (1972):

Further studies on the course of multiple sclerosis. In: Prognose in multiple sclerosis, hrsg. von U. Leibowitz. Academic Press New York. p. 190.

FREEMAN, D.A., MERRITT, H.H. (1950):

The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Res. Publ. Assoc. Res. nerv. ment. Dis.
28 : 428-39.

FRERICH, F.T. (1849):

Beiträge zur medizinischen Klinik über Hirn-
sklerose. Haeser's Arch. Bd. 10 : 324.

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L. (1958a)

Untersuchungen mit ^{131}J -markiertem Albumin
über Austauschvorgänge zwischen Plasma und
Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 36 : 66-69.

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L. (1958b):

Untersuchungen mit ^{131}J -markiertem Gamma-
globulin zur Frage der Abstammung der Liquor-
eiweißkörper. Klin. Wschr. 36 : 857-63.

FRICK, E. (1969):

Zur Pathogenese entzündlicher Nervenkrank-
heiten. Über die Bedeutung immunkompetenter
Zellen. Fortschr. Med. 87 : 1191.

FRICK, E., GÖTZ, O. (1975):

Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Multiplen
Sklerose - Neue Forschungsergebnisse. In:
Multiple Sklerose, hrsg. von F.W. Bronisch.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. S. 9-22.

GERFELD, E. (1967):

Indizien zur Pathogenese der Multiplen
Sklerose. Med. Welt 36 : 2091.

GIOVANNUCCI, M. (1968):

La sclerosi multipla ad esordio tardivo: studio clinico. G. Psychiat. Neuropath. 96 : 751-71.

HAIRE, M. (1977):

Significance of virus antibodies in multiple sclerosis. Brit. med. Bull. 33 : 40-44.

HALLIDAY, A.M., Mc DONALD, W.I., MUSHIN, J. (1972):

Delayed visual evoked response in optic neuritis. Lancet 1 : 982-85.

HALPERN, B., BAKOUCHE, P., MARTIAL-LASFARGUES, Ch. (1969):

Destruction des cellules nerveuses cultivée "in vitro" par les lymphocytes de malades atteints de sclérose en plaques. Presse méd. 77 : 2103.

HAUGHTON, V.M., HO, K.-Ch., WILLIAMS, A.L., ELDEVIK, O.P. (1979):

CT-detection of demyelinated plaques in multiple sclerosis. Am. J. Roentgenol. 132 : 213.

HENNERICI, M., WENZEL, D., FREUND, H.J. (1977):

The comparisson of small-sized rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis. Brain 100 : 119-36.

HENRIKSSON, A., KAM-HANSEN, S., LINK, H. (1985):

IgM, IgA and IgG producing cells in cerebro-spinal fluid and peripheral blood in multiple sclerosis. Clin. Exp. Immunol. 62 : 176-84.

HERSHEY, L.A., TROTTER, J.L. (1980):

The use and abuse of the cerebrospinal fluid
IgG profile in the adult. A practical evaluation.
Ann. Neurol. 8 : 426-34.

HIRSCHMANN, J. (1977):

Multiple Sklerose. In: Lehrbuch der Inneren
Medizin, hrsg. von R. Gross, P. Schölmerich.
F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York.

HOBERG, B. (1985):

Stellenwert von visuell evozierten Potentialen
und Liquor cerebrospinalis in der klinischen
Diagnostik bei der Multiplen Sklerose.
Nervenarzt 56 : 188-93.

HORNIG, C.R., BUSSE, O., DORNDORF, W., KAPS, M., SCHÜTZ,
H.J., BROSCHEK, P., AGNOLI, A.L., MEVES, M.,
RINCK, P.A. (1984):

CT mit hochdosierter Kontrastmittelgabe und
verzögerter Ableitung und NMR-Tomographie in
der Diagnostik der Multiplen Sklerose.
Nervenarzt 55 : 419-21.

JÖRG, J. (1986):

Die immunsuppressive Therapie bei der Multiplen
Sklerose. In: Immunsuppressive Therapie in der
Neurologie, hrsg. von H. Hielscher, H-J.
Lehmann. Enke Verlag Stuttgart. S. 29-36.

KABAT, E.A., MOORE, D.H., LANDOW, H. (1942a):

Electrophoretic study of the protein components

in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. J. Clin. Invest. 21 : 571-77.

KABAT, E.A., LANDOW, H., MOORE, D.H. (1942):

Electrophoretic patterns of concentrated cerebrospinal fluid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49 : 260-63.

KABAT, E.A., GLUSMAN, M., KNAUB, V. (1948):

Quantitative estimation of the albumin and gammaglobulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. Am. J. Med. 4 : 653-62.

KABAT, E.A., FREEMAN, D.A., MURRAY, J.P., KNAUB, V. (1950):

A study of the crystalline albumin, gamma-globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. Am. J. med. Sci. 219 : 55-64.

KATZENELBOGEN, S. (1935):

The cerebrospinal fluid and its relation to the blood. The Jons Hopkins Press Baltimore. pp 1-468.

KEMPE, C.H., TAKABAYASCHI, MIJAMOTO, MCLINTOSH, K. (1972):

Measle antibodies in serum and plasma from patients affected with multiple sclerosis. Soc. for Pediatric Research, Washington.

KURTZKE, J.F., AUTH, Th.L., BEEBE, G.W., KURLAND, L.T.,

- NAGLER, B., NEFZGER, M.D. (1969):
Survival in multiple sclerosis. Trans. Amer.
neurol. Ass. 94 : 134-39.
- KURTZKE, J.F. (1970):
Clinical manifestations of multiple sclerosis.
In: Handbook of clinical Neurology, Bd. IX,
Hrsg. von P.J. Vinken, G.W. Bruyn. North-
Holland, Amsterdam. p. 161.
- LATERRE, E.C., CALLEWAERT, A., HEREMANS, J.F. (1970):
Electrophoretic morphology of gammaglobulins
in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis
and other diseases of the nervous system.
Neurology 20 : 982-90.
- LAUER, K. (1984):
On the diagnostic value of different CSF
investigations in multiple sclerosis.
J. Neurol. 231 : 130-34.
- LEIBOWITZ, U., HALPERN, L., ALTER, M. (1964):
Clinical studies of multiple sclerosis in
Israel. Arch. Neurol. 10 : 502-12.
- LEIBOWITZ, U., ALTER, M. (1973):
Multiple sclerosis. Clues to its cause.
Amsterdam, London. North-Holland: p. 38.
- LHERMITTE, F., MARTEAU, R., GANZENGEL, J., DORDAIN, G.,
DELOCHE, G. (1973):
The frequency of relapse in multiple sclerosis.
Z. Neurol. 205 : 47-59.

LINK, H., MÜLLER, R., (1971):

Immunoglobulins in multiple sclerosis and
infection of the nervous system. Arch.
Neurol. 25 : 326-44.

LINK, H. (1972):

Oligoclonal immunoglobulin G in multiple
sclerosis brains. J. Neurol. Sci. 16 : 103-14.

LINK, H., TIBBLING, G. (1977):

Principles of albumin and IgG analysis in
neurological disorders. II. Relation of the
proteins in serum and cerebrospinal fluid.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37 : 391-96.

LINK, H., MÜLLER, E., MÜLLER, R., NORRBY, E., OLSSON,
J.E., STENDAHL, L., TIBBLING, G. (1977a):

Immunoglobulin abnormalities in spinal fluid
in multiple sclerosis. Acta neurol. scand. 55,
Suppl. 63 : 173-91.

LINK, H., WAHREN, B., NORRBY, E. (1979):

Pleocytosis and immunoglobulin changes in
cerebrospinal fluid and herpesvirus serology
in patients with Guillain-Barré-Syndrom.
J. Clin. Micr. 9 : 305.

LIVREA, P., TROJANO, M., SIMONE, I.L., ZIMATORE, G.B.,
LAMONTANARA, G. (1981):

Intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis.
Comparisson between isoelectric focusing and
quantitativ estimation of cerebrospinal fluid

- IgG. J. Neurol. 224 : 159-69.
- LOWITZSCH, K., KUHN, U., SAKMANN, Ch., MAURER, K.,
HOPF, H.C., SCHOTT, D., THÄTER, K. (1976):
Visual pattern evoked responses and blink
reflexes in assessment of MS-diagnosis.
J. Neurol. 213 : 17.
- LUMSDEN, C.E. (1971):
The immunogenesis of the multiple sclerosis
plaque. Brain Res. 28 : 365-90.
- MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., COLLINS, D.W.K. (1976):
Visual and spinal evoked potentials in
diagnosis of multiple sclerosis. Brit.
Med. J. 3 : 732.
- MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., CALA, C.A., COLLINS,
D.W.K. (1977):
Evoked potentials, saccadic velocities and
computerised tomography in diagnosis of
multiple sclerosis. Brit. Med. J. 1 : 1315-17.
- MATHEWS, W.B., SMALL, D.G., SMALL, M., POUNTREY, E.
(1977):
Pattern reversal evoked visual potential in
the diagnosis of multiple sclerosis. J. Neurol.
Neurosurg. Psychiat. 40 : 1009-14.
- MAZALTON, A., SIGWALD, J. (1972):
La cytologie du liquide cephalo-rachidien
dans la sclerose en plaques. Rev. neurol.
127 : 617.

Mc ALPINE, D., LUMSDEN, C.E., ACHENSON, E.D. (1972):

Multiple Sclerosis. A. Reappraisal, 2. Ed.

Churchill-Livingstone, Edinburg, London.

MESTREZAT, W. (1921):

Compt. Rend. Soc. Biol. 84 : 382 (1921),

zitiert nach aca Instruction Manual-Test

Methodology cerebrospinal fluid protein, hrsg.

von DuPont Instruments (ohne Ort und Jahr).

MEULEMANS, O. (1960):

Clin. Chim. Acta 5 : 757 (1960), zitiert nach

aca Instruction Manual-Test Methodology

cerebrospinal fluid protein, hrsg. von DuPont

Instruments (ohne Ort und Jahr).

MØLLER, P.M., HAMMERBERG, P.E. (1963):

Retinal periphlebitis in multiple sclerosis.

Acta neurol. scand. 39, Suppl. 4 : 263-69.

MÜLLER, R. (1949):

Studies on multiple sclerosis. With special

reference to symptomatology, course and

prognosis. Acta med. scand., Suppl. 222 : 1.

MÜLLER, R. (1951):

The correlation between the state of the

cerebrospinal fluid and the clinical picture

in disseminated sclerosis. Acta med scand.

139 : 153-63.

MÜLLER, H.R. (1961):

Die Prognose der Multiplen Sklerose.

- Dtsch. med Wschr. 86 : 1800-08.
- NEU, J. (1977):
Zur Pathogenese der Multiplen Sklerose.
Fortschr. Med. 95 : 535-38.
- OLSSON, J.E., LINK, H. (1973):
Immunoglobulin abnormalities in multiple
sclerosis. Relation to clinical parameters:
exacerbation and remission. Arch. Neurol.
(Chic.) 28 : 392-99.
- OLSSON, J.E., PETTERSON, B. (1976):
A comparisson between agar gel electropho-
resis and CSF serum quotients of IgG and
albumin in neurological diseases. Acta
neurol. scand. 53 : 308-22.
- PERCY, A.K., NOBREGA, F.T., OKAZAKI, H., GLATTRE, E.,
KURLAND, L.T. (1971):
Multiple sclerosis in Rochester, Minnessota;
a 6 years appraisal. Arch. Neurol. (Chic)
25 : 105-111.
- POECK, K., MARKUS, P. (1964):
Gibt es eine gutartige Verlaufsformen der
Multiplen Sklerose. Münch. med. Wschr.
106 : 2190-97.
- POLONI, M., ROECHELLI, B., SCELSI, R., PINELLI, P., (1979):
Intrathecal IgG synthesis in multiple
sclerosis and other neurological diseases:
A comparative evaluation by IgG-index and

- isoelectric focusing. J. Neurol. 221 : 245-55.
- POSER, S., WIKSTRÖM, J., BAUER, H.J. (1979):
Clinical data and the identification of
special forms of multiple sclerosis in 1271
cases studied with a standadized documentation
system. J. Neurol. Sci. 40 : 159.
- POSER, S., RITTER, G. (1980):
Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und
Praxis. Schattauer Verlag Stuttgart-New York.
- POSER, S., WIKSTRÖM, J., BAUER, H.J. (1981):
Multiple Sklerose und verwandte Krankheiten.
In: Neurologie in Praxis und Klinik, hrsg.
von Hopf, H.Ch., Poeck, K., Schliack, H.
Thieme Verlag New York. p. 5.1-31.
- REIBER, M. (1983):
Über den IgG-Liquor-Serum-Quotienten und
seinen Stellenwert in der neurologischen
Diagnostik. Inaugural-Dissertation München. S. 3-4.
- ROSE, A.S., KUZMA, J.W., KURTZKE, J.F., NAMEROW, N.S.,
SIBLEY, W.A., TOURTELLOTTE, W.W. (1970):
Cooperative study in the evaluation of therapie
in multiple sclerosis. ACTH versus placebo.
Final report. Neurology (Minneap.) 20 : 1-59.
- SANDBERY-WOLLHEIM, M., ZETTERVALL, O., MUELLER, R. (1969):
In vitro synthesis of IgG by cells from the
cerebrospinal fluid in a patient with multiple
sclerosis. Clin. exp. Immunol. 4 : 401-05.

SCHÄDLICH, H.J., FELGENHAUER, K., SCHIFFERDECKER, M.
(1984):

Schwere der Krankheit und Intensität der
humoralen Immunreaktion bei der Multiplen
Sklerose. Nervenarzt 55 : 441-43.

SCHALTENBRAND, G. (1943):

Die Multiple Sklerose des Menschen. Leipzig,
Thieme.

SCHLIEP, G., FELGENHAUER, K. (1978):

Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF
barrier and the local immun response.
J. Neurol. 218 : 77-96.

SCHMIDT, R.M., NEUMANN, V. (1978):

CSF-oligoclonal bands in multiple sclerosis.
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.
123 : 321.

SCHRADER, A. (1953):

Multiple Sklerose. In: Handbuch innere Medizin,
4. Aufl., Bd. 5/II. Springer Verlag Berlin.

SCHRADER, A. (1986):

Zur Pathogenese und Frühdiagnose der Multiplen
Sklerose in Hinblick auf die Bedingungen der
Lebensversicherungsmedizin. Lebensversiche-
rungsmedizin Heft 1 : 11-15.

SCHULLER, E., SAGER, H.J. (1983):

Central nervous system IgG synthesis in multiple
sclerosis. Acta neurol. scand. 67 : 365-71.

SCHUMACHER, G.A., BEEBE, G., KIBLER, R.F., KURLAND, L.T.,
KURTZKE, J.F., Mc DOWELL, F., NAGLER, B.,
SIBLEY, W.A., TOURTELLOTTE, W.W., WILLMAN, T.L.
(1965):

Problems of experimental trials of therapy
in multiple sclerosis. Ann N Y Acad. Sci.
122 : 552-68.

SIMPSON, J.F., TOURTELLOTTE, W.W., PARKER, J.A.,
KOKMEN, E., ITABASCHI (1969):
Flourescent protein tracing in multiple
sclerosis brain tissue. Arch. Neurol. 20 : 373-77.

STECK, A.J., de FLAUGERGUES, J-C. (1984):
Local and systemic immun response in multiple
sclerosis: analysis of CSF inflammatory changes
and peripheral blood T-cell subsets.,
J. Neurol. 231 : 126-29.

STEINHÄUSL, H. (1980):
Die kraniale Computertomographie bei Multipler
Sklerose. WMW 11 : 382-84.

STERNBERG, J.C. (1977):
A rate nephelometer for measuring specific
proteins by immunoprecipitin reactions.
Clin. Chem. 23 : 1456.

TAVOLATO, B.F. (1975):
Immunoglobulin G distribution in MS brain.
An immunofluorescence study. J. Neurol. Sci.
24 : 1-11.

- THOMPSON, E.J., KAUFMANN, P., SCHORTMAN, R.C.,
RUDGE, P., Mc DONALD, W.I. (1979):
Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells
in spinal fluid of patients with multiple
sclerosis. Brit. med. J. 1 : 16.
- TIBBLING, G., LINK, H., ÖHMAN, S. (1977):
Principles of albumin and IgG analysis in
neurological disorders. I. Establishment
of reference values. Scand. J. Clin. Lab.
Invest. 37 : 385-90.
- TOURTELLOTTE, W.W., PARKER, J.A. (1966):
Multiple sclerosis: correlation between
immunoglobulin G in cerebrospinal fluid and
brains. Science 154 : 1044-46.
- TOURTELLOTTE, W.W., PARKER, J.A. (1967):
Multiple sclerosis: brain immunoglobulin G
and albumin. Nature (Lond.) 214 : 683-86.
- TOURTELLOTTE, W.W. (1970):
Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
In: Handbook of Clinical Neurology, vol 9,
hrsg. von Vinken, P.J., Bruyn, G.W. North-
Holland Publ. Comp. Amsterdam.
- TOURTELLOTTE, W.W., HAERER, A.F., FLEMING, J.O.,
MURTHY, K.N., LEVY, J., BRANDIS, D.W. (1975):
Cerebrospinal fluid IgG of extravascular
origin in normals and patients with multiple
sclerosis. Clinical correlation. Trans. Am.

Neurol.Assoc. 100 : 250-52.

TOURTELLOTTE, W.W., MA, B.J. (1978):

Multiple sclerosis: the blood-brain-barrier and measurment of de novo central nervous system IgG synthesis. Neurology 28 : 76-82.

TRÄXLER, G. (1978):

Kinetische Nephelometrie. Eine neue Routine-methode zur Bestimmung von Proteinen in der klinischen Chemie. Beckmann Report 1.

VANDVIK, B., RESKE-NIELSEN, E. (1972):

Immunochemical and immunohistochemical studies of brain tissue in subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. Acta neurol. scand. 48, Suppl. 51 : 413-16.

WALKER, R.W.H., THOMPSEN, E.J., Mc DONALD, W.I. (1985):

Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: relationships between immunoglobulins, leucocytes and clinical features. J. Neurol. 232 : 250-59.

WIKSTRÖM, J., RITTER, G., POSER, S., BAUER, H.J.,

FIRNHABER, W. (1977):

Das Vorkommen von Multipler Sklerose in Südniedersachsen. Ergebnisse einer Feldstudie über 12 Jahre. Nervenarzt 48 : 494.

WOYCIECHOWSKA, J.L., BRZOSKO, W.J. (1977):

Immunofluorescence study of brain plaques from two patients with multiple sclerosis.

Neurology (Minneap.) 27 : 620-22.

YAHR, M.D., GOLDENSOHN, S.S., KABAT, E.A. (1954):

Further studies on the gammaglobulin content
of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
and other neurological diseases. Ann. N Y
Acad. Sci. 58 :613-24.

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. G. Paal, Chefarzt der Neurologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching, für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Den Mitarbeitern der Neurologischen Abteilung sowie Herrn Prof. Dr. L. Weiß und Frau Oberärztin Dr. G. Wanner vom Klinisch-chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching danke ich für zahlreiche Anregungen und freundliche Unterstützung.

Von Frau Dipl.-Math. R. Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München erhielt ich wertvolle Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung des Materials.

Lebenslauf

Name: Mary Sophia Philip

Geburtsdatum: 28. November 1958

Geburtsort: Neduvila, Indien

Nationalität: Indien

Familienstand: ledig

Religion: römisch-katholisch

Eltern: Varkey Philip, Bauer
Mariakutty, geb. Chummar, Hausfrau

Schulbildung: 1964-1974 Primary-, secondary- und
high school, Vaikom/Indien

Studium: 1974-1976 Pre-Degree, Trivandrum/Indien
1976-1979 Bachelor of Science,
Trivandrum/Indien
1979-1980 Deutschkurs in München
1980-1983 Humanmedizin, Universität
Erlangen
1983-1986 Humanmedizin, Technische
Universität München

Ärztliche Prüfung: Oktober 1986
seit Juni 1987 Assistenzarzt in der
gynäkologischen Abteilung des Elisabeth
Krankenhauses Straubing

